Überführung von Protopin in ein natürlich vorkommendes Alkaloid der Corydalinreihe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von

Helmut Diester

aus Krefeld

Marburg 1927
Buchdruckerei M. Scherz in Schwelm.

Als Dissertation angenommen am 21. Mai 1926.
Referent: Herr Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. J. Gadamer.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juni 1926.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554424_0183

Theoretischer Teil.

Die Corydalis cava ist ein in Deutschland weit verbreitetes Staudengewächs, welches der Familie der Fumarioideen, einer Unterfamilie der Papaveraceen, angehört. Wie letztere im allgemeinen stark alkaloidführende Pflanzen sind, so erzeugt auch die Corydalis recht erhebliche Mengen Alkaloide, worin der Grund zu suchen ist, daß sie schon seit langem von zahlreichen Forschern Gegenstand eingehender Untersuchung geworden ist. Die Ansichten über die Bedeutung der Alkaloide für den pflanzlichen Organismus sind sehr verschieden. Um diese Frage, die von großem phytochemischen Interesse ist, näher zu klären, betrachtet es G a d a m e r als eine der Hauptaufgaben, nach Möglichkeit zunächst die Konstitution der gesamten in einer Pflanze vorkommenden Alkaloide zu ermitteln. Durch die Feststellung der Beziehungen dieser Alkaloide untereinander einerseits und der Beziehungen zu denjenigen anderer Pflanzengattungen andererseits kann man erst einen tieferen Einblick in den Aufbau und den allgemeinen Zusammenhang dieser Körper gewinnen und erst, wenn die Bausteine dieser komplizierten Verbindungen als solche erkannt sind, läßt sich die Frage nach der biologischen Bedeutung der Alkaloide für die Pflanze besser beantworten.

Von diesen Gesichtspunkten aus hat G a d a m e r schon vor vielen Jahren das Studium der Papaveraceen-Alkaloide aufgenommen und sich in den letzten Jahren vorwiegend mit der eingehenden Untersuchung der Alkaloide von Corydalis cava beschäftigt. Nach Ansicht von G a d a m e r müssen die Alkaloide in der Pflanze irgend einen biologischen Zweck erfüllen; denn würde man sie nach der P i c t e t' schen Theorie als Fäkalstoffe betrachten, wie könnte man sich dann die Tatsache erklären, daß sie vielfach in Organen zu finden sind, die der Weiterverbreitung der

Pflanze dienen. Ich erinnere hier nur an die Samen vieler Alkaloidpflanzen, z. B. Strychnos nux vomica, Datura stramonium, Colchicum autumnale und viele andere mehr. Weiterhin hat man wiederholt die Beobachtung gemacht, daß sich in den Sproßteilen, die wohl mit Sicherheit als die Bildungsstätte der Alkaloide angenommen werden dürfen, andere Basen vorfinden, als in den unterirdischen Organen derselben Pflanze. So hat man z. B. auch in den Knollen der Corydalis eine Reihe von Alkaloiden gefunden, die im Kraute bisher nicht nachgewiesen werden konnten und umgekehrt. Es ist daher anzunehmen, daß sie innerhalb der Pflanze eine Umwandlung erleiden können, was man wohl von „Fäkalstoffen" nicht erwarten dürfte. Auch diese Tatsache wäre mit der Pictet'schen Theorie nicht in Einklang zu bringen.

Nachdem O. Haars[1]) auf Gadamers Veranlassung erstmalig die Alkaloide des Krautes von Corydalis cava untersucht und darin zwei bisher nicht beobachtete Basen entdeckt hatte und Gadamer[2]) in den Jahren 1910 — 1911 bei einer erneuten Durchforschung das Glaucin hat feststellen und zwei weitere Alkaloide hat auffinden können, unterzogen Gadamer und Wachsmuth[3]) in den Jahren 1922 — 1924 die Krautalkaloide der Corydalis nochmals einer systematischen Untersuchung.

Die bisher gemachten Feststellungen fanden sie erneut bestätigt und es gelang ihnen nicht nur die Konstitution zweier erstmalig von Gadamer[4]) aufgefundener Phenolbasen S und R aufzuklären, sondern auch noch durch eine wesentliche Verfeinerung der Gewinnungs- und Trennungsmethode der Basen drei weitere Alkaloide — zwei Nichtphenol- und eine Phenolbase —, die bisher nicht beobachtet wurden, zu entdecken und ihre Konstitution mit Wahrscheinlichkeit festzulegen.

Eine dieser Nichtphenolbasen wurde nur in sehr geringer Menge isoliert; aus 22,3 kg. lufttrockenem Kraut, welche ungefähr 150 kg. frischer Droge entsprechen dürften, konnten nur 0,3 g. erhalten werden. Diese geringen Materialmengen reichten natürlich nicht aus, um die für die Base

1) Arch. d. Pharm. 243, 154 (1905).
2) Arch. d. Pharm. 249, 224 (1911).
3) Inaug. Dissertation, Marburg 1924.
4) Arch. d. Pharm. 249, 224, (1911).

aufgestellte Konstitutionsformel einwandfrei zu beweisen, sie konnte nur als wahrscheinlich angenommen werden.

Als Resultat der Untersuchungen dieser Base stellten Gadamer und Wachsmuth folgendes fest:

Die Base zeigt in gereinigtem Zustande ein gutes Kristallisationsvermögen. Aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert, bildet sie rein weiße, würfelförmige Kristalle vom Fl.P.199°, welche sich beim Liegen an der Luft allmählich schwach gelb färben. In Aether und Alkohol ist die Base schwer löslich, leicht dagegen in Chloroform. Besonders charakteristisch ist die Schwerlöslichkeit des salzsauren Salzes. Die Base ist optisch aktiv und zwar stark rechtsdrehend. Der spezifische Drehungswinkel beträgt $[\alpha]_D^{15} = + 313{,}97°$.

Die Ergebnisse der Mikroelementaranalysen führten zu dem fast theoretischen Wert der Formel $C_{19}H_{17}O_4N$, welcher eine Molekulargröße 323 entspricht. Die Goldbestimmungen der goldchloridchlorwasserstoffsauren Salze führten zu einem gleichen Werte der Molekulargröße.

Die mikroanalytischen Untersuchungen auf Seitenketten ergaben die Abwesenheit von Methoxyl- und Methylimidgruppen; hingegen konnten zwei Dioxymethylengruppen nachgewiesen werden.

Phenolhydroxylgruppen sind nicht vorhanden.

Da die vier Sauerstoffatome durch die beiden Dioxymethylengruppen untergebracht sind, läßt sich die Formel folgendermaßen auflösen:

$$C_{17}\,H_{13}\,N \begin{matrix} -O \\ -O \end{matrix}\!\!> CH_2 \quad \begin{matrix} -O \\ -O \end{matrix}\!\!> CH_2$$

Die Farbreaktionen mit den üblichen Alkaloidfarbreagentien haben mit denen des Corydalins große Aehnlichkeit.

Die Oxydation mit Mercuriacetat ergab die Aboxydation von vier Wasserstoffatomen. Die Base war dabei in eine goldgelbe, inaktive, quartäre Tetrahydroverbindung übergegangen. Bei der Reduktion wurde eine geringe Menge einer tertiären Base zurückgewonnen, deren Schmelzpunkt bei 152° lag. Die erhaltene geringe Menge gestattete kein

wiederholtes Umlösen bis zur Reinheit, der niedrige Schmelzpunkt ist sehr wahrscheinlich auf Verunreinigungen zurückzuführen.

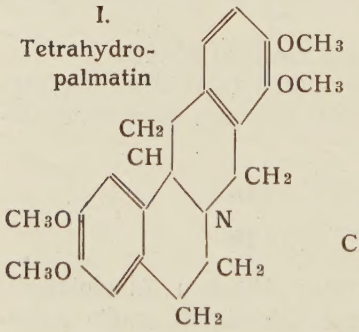
Das optische Verhalten und die Oxydation mit Mercuriacetat deuten darauf hin, daß die Base in naher Beziehung zum Corydalin steht und wahrscheinlich nach Art der Tetrahydroberberiniumverbindungen Tetrahydroberberin, Corydalin und Tetrahydropalmatin aufgebaut ist.

Die Schwerlöslichkeit des salzsauren Salzes läßt enge Beziehung zum Tetrahydropalmatin vermuten, welches auch mit Salzsäure ein schwerlösliches Salz bildet und ebenfalls eine starke Rechtsdrehung aufweist.

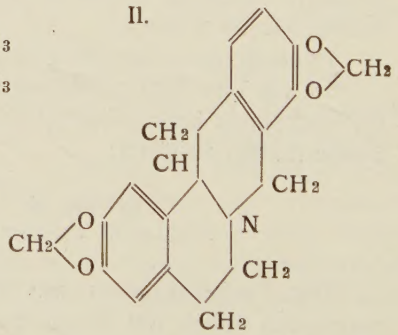
Es wird festgestellt, daß nach Abzug der Seitenketten beim Tetrahydropalmatin und der vorliegenden Base das gleiche Kohlenstoff-Wasserstoff-Stickstoff-Skelett vorliegt.

Auf Grund dieser Untersuchungen und Beobachtungen stellten Gadamer und Wachsmuth für die Base eine Konstitutionsformel (II) auf, die sich in der Weise vom Tetrahydropalmatin (I), $C_{21}H_{25}O_4N$, ableitet, daß darin die vier Methoxylgruppen durch die beiden Dioxymethylengruppen ersetzt sind:

I. Tetrahydropalmatin



II.

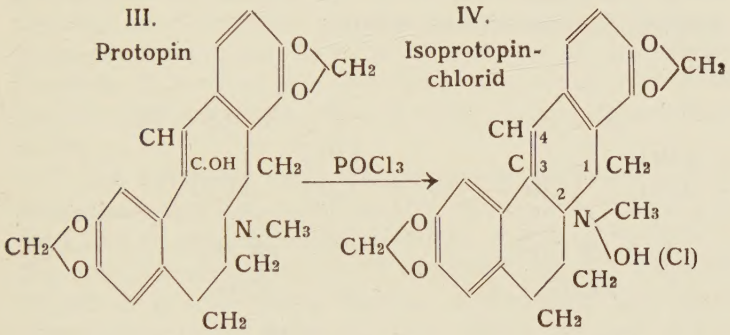


Mein hochverehrter Lehrer, Herr Geh. Rat Prof. Dr. J. Gadamer, stellte mir nun die Aufgabe, durch die Synthese die für diese Base angenommene Konstitution zu beweisen oder zu widerlegen.

Als Ausgangsmaterial für diese Synthese benutzte ich das Protopin, welches zum Teil aus Rückständen, die von

der fabrikmäßigen Herstellung des Chelidonins herrührten, gewonnen, in der Hauptsache mir jedoch in reinem Zustande in überaus dankenswerter Weise von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat G a d a m e r, zur Verfügung gestellt wurde.

Es ist bekannt, daß das Protopin (III) als eine Zehnerringbase bei der Behandlung mit Phosphoroxychlorid e i n e U m l a g e r u n g in seine Isoverbindung[5]) (IV) erfährt, eine Verbindung quartärer Natur, deren Salze durch eine gelbrote Farbe charakterisiert sind.



Betrachtet man die Formel des Isoprotopinchlorids näher, so sieht man, daß sie einschließlich der Seitenketten dasselbe Ringsystem enthält, wie die gesuchte Base (II) und sich von letzterer nur durch die Doppelbindung in der 3,4-Stellung und das am Stickstoff gebundene Chlormethyl unterscheidet.

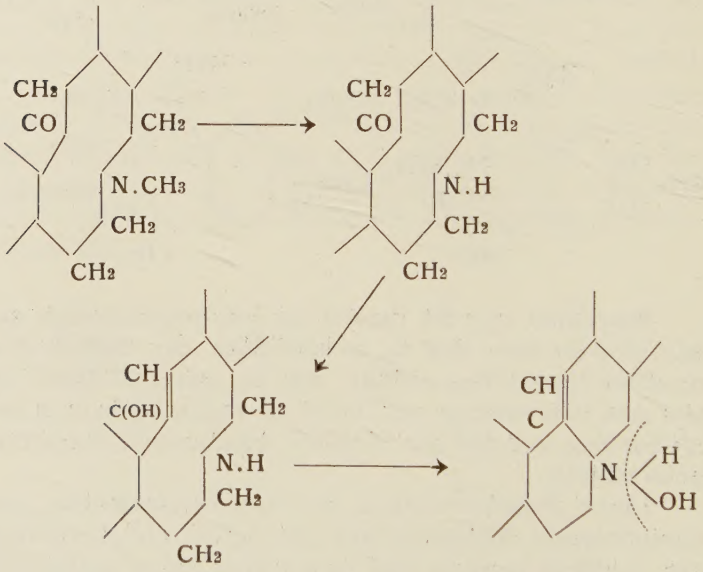
Durch Entmethylierung des Isoprotopinchlorids und darauffolgende Reduktion war also bereits die Möglichkeit der Synthese gegeben und diesen Weg zuerst einzuschlagen, lag am allernächsten.

Zur Entmethylierung bediente ich mich des Azodicarbonsäurediäthylesters. O. D i e l s und P. F r i t z s c h e[6]), sowie O. D i e l s und M. P a q u i n[7]) haben zuerst beobachtet, daß die Azodicarbonsäureester sich mit Aminen aller Art zu charakteristischen Additionsverbindungen vereinigen,

5) Journ. of the chemical soc. 1916, 1023.
6) B. 44, 3021 (1911).
7) B. 46, 2008 (1913).

die beim Erwärmen mit verdünnten Säuren eine Spaltung in Hydrazoester, Formaldehyd und das entsprechende entalkylierte Amin erleiden. Diese Reaktion ist von O. Diels[8]) zum milden Abbau von am Stickstoff alkylierten Alkaloiden benutzt und beim Methylpiperidin, Atropin, Morphin und Kodein mit Erfolg durchgeführt worden.

Es war daher anzunehmen, daß auch beim Protopin die gewünschte Reaktion mit Leichtigkeit eintreten würde und das entmethylierte Produkt bei der Behandlung mit verdünnten Säuren eine Umlagerung in die Isoverbindung unter gleichzeitiger Abspaltung von Wasser etwa nach folgendem Schema erleiden würde:

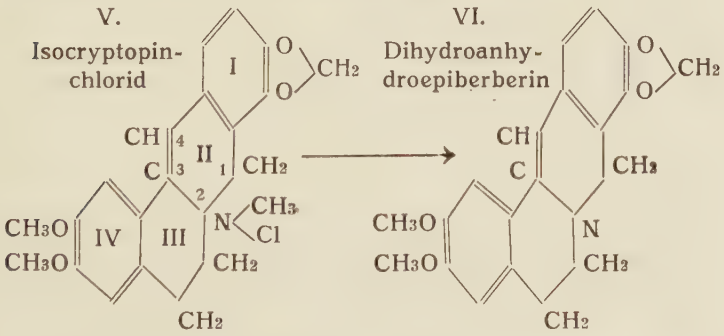


Der Erfolg blieb jedoch aus. Als Lösungsmittel benutzte ich zunächst Methylalkohol, worin das Protopin allerdings nur schwer löslich ist. In der Annahme, daß der ungünstige Reaktionsverlauf auf diese Schwerlöslichkeit zurückzuführen wäre, bediente ich mich in einem zweiten Versuche des Chloroforms, aber auch hier mit dem gleichen

8) B. 47, 2043 (1914).

Mißerfolge. In beiden Fällen konnte jedoch bei der Zerlegung des Reaktionsproduktes durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure die Bildung von Formaldehyd durch Morphinschwefelsäure und auch durch fuchsinschweflige Säure einwandfrei nachgewiesen werden. Eine Reaktion im obigen Sinne mußte also, wenn auch nur in geringem Maße, eingetreten sein. Um das eventuell gebildete Reaktionsprodukt von unverändertem Protopin zu trennen, löste ich die erhaltene Base in Aether auf und schüttelte fraktioniert mit je dem zehnten Teil der theoretisch zur vollständigen Ausschüttelung der Base erforderlichen Menge Salzsäure aus. Die aus den einzelnen salzsauren Fraktionen erhaltenen freien Basen erwiesen sich aber sämtlich als unverändertes Protopin. Es konnten sich also nur Spuren des gewünschten Körpers gebildet haben, die sich nicht haben nachweisen lassen.

Ich versuchte daher Isoprotopinchlorid durch direkte Abspaltung von Chlormethyl unter vermindertem Druck in der Hitze zu entmethylieren. Protopin wurde durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid[9]) entsprechend den Formeln III und IV in seine Isoverbindung übergeführt. Die Entmethylierung nahm ich in derselben Weise vor, wie Perkin[10]) diese beim Isocryptopinchlorid durchgeführt hat, um zum Dihydroanhydroepiberberin zu gelangen:



Wie man aus obiger Strukturformel ersehen kann, unterscheidet sich das Isocryptopinchlorid vom Isoprotopinchlorhydrat nur durch den Besitz zweier Methoxylgruppen

9) Journ. of the chemical soc. 1916, 1023.
10) Journ. of the chemical soc. 1918, 492.

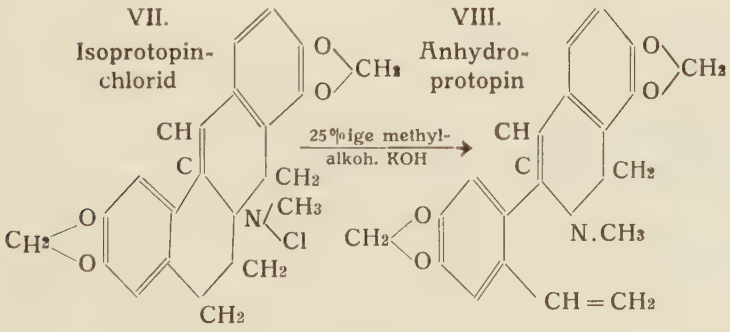
an Stelle einer Dioxymethylengruppe und es war daher zu erwarten, daß bei so nahe verwandten Körpern die Reaktion in gleicher Weise verlaufen würde. Dies war jedoch nicht der Fall. Beim Erhitzen des Isoprotopinchlorids bei 12 mm Druck trat bei etwa 210° C. Dunkelfärbung und allmähliches Sintern der Substanz ein; bei 235° begann die Reaktion und unter plötzlichem, kurzem Aufpuffen verflüchtigte sich das Chlormethyl, während gleichzeitig der Inhalt des Röhrchens zu einer dunkelrotbraunen Masse zusammenfloß. Die Temperatur stieg hierbei schnell bis ca. 260°. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß diese Temperatur erheblich oberhalb der Zersetzungstemperatur der entmethylierten tertiären Base liegt. Unter diesen Umständen ist die Gewinnung selbst nur kleiner Mengen der tertiären Base auf diesem Wege nur möglich, wenn einerseits nur kleine Quantitäten auf einmal verarbeitet werden und andrerseits im Augenblick eines lebhaften Reaktionsbeginnes die Temperatur auf etwa 200° C. erniedrigt und der Versuch so schnell wie möglich zu Ende geführt wird. Auf diese Weise ist es P e r k i n [11]), der schon auf die Schwierigkeiten der Entmethylierung des Isocryptopinchlorids hingewiesen hat, gelungen, das Dihydroanhydroepiberberin zu erhalten, allerdings auch nur in wenig guter Ausbeute. Trotz aller Vorsichtsmaßregeln gelang es mir nicht, den gewünschten Körper zu isolieren. Im praktischen Teil ist die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes genauer beschrieben, wobei reichlich Zersetzungsprodukte, insbesondere Phenolbasen, deren Bildung auf Abspaltung von Formaldehyd aus den Dioxymethylengruppen zurückzuführen sein dürfte, beobachtet wurden. Von einer tertiären Base wurden nur Spuren erhalten, die nicht näher identifiziert werden konnten, aber sehr wahrscheinlich das gesuchte Produkt darstellen. Versuche den entmethylierten Körper durch direkte Reduktion in das entsprechende Dihydroprodukt überzuführen, blieben ebenfalls erfolglos.

Wenn man bedenkt, daß durch die Anwesenheit einer Dioxymethylengruppe die Beständigkeit eines Körpers erheblich herabgedrückt wird, so wird es erklärlich, daß die

11) Journ. of the chemical soc. 1918, 506.

Reaktion beim Isoprotopinchlorid, welches ja zwei Dioxymethylengruppen enthält, einen noch ungünstigeren Verlauf nehmen mußte als beim Isocryptopinchlorid, in welchem nur eine solche Gruppe enthalten ist. Des weiteren besteht die Wahrscheinlichkeit, daß selbst geringe Mengen Luftsauerstoff nicht ohne beträchtlichen Einfluß sind. Ferner darf wohl auch auf die Doppelbindung in der 3,4-Stellung, durch die in dem zugehörigen Kern ein nur teilweise hydriertes Ringsystem entsteht, eine gewisse Labilität des Moleküles zurrückzuführen sein, was mich veranlaßte, zu versuchen, das Isoprotopinchlorid zunächst zu reduzieren, um dann obigen Versuch zu wiederholen.

Aber auch die Reduktionsversuche sowohl mit Zink und Salzsäure bezw. Schwefelsäure, als auch mit Zinn und Salzsäure blieben ohne Erfolg. Beim Verkochen des Reaktionsproduktes mit 25%iger methylalkoholischer Kalilauge wurde Anhydroprotopin[12]) vom Fl. P. 110—112° erhalten, welches aus unverändertem Isoprotopinchlorid nach folgender Gleichung entstanden sein mußte:

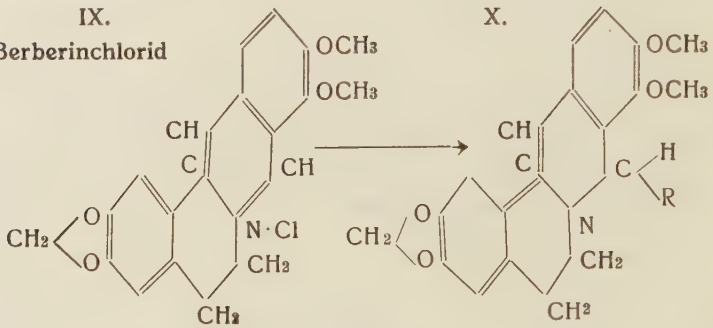


Wenn auch der Schmelzpunkt etwas niedriger als der von P e r k i n[12]) angegebene (114°) gefunden wurde, so unterliegt es doch keinem Zweifel, daß eine Reduktion nicht eingetreten ist, denn sonst hätte bei der Behandlung mit methylalkoholischem Alkali Anhydrodihydroprotopin vom Fl. P. 145°—146° resultieren müssen.

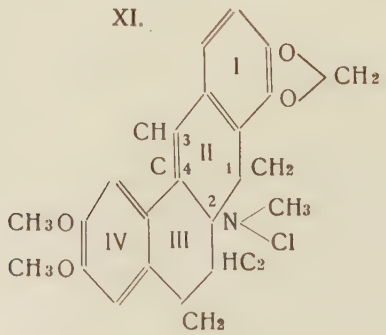
12) Journ. of the chemical soc. 1916, 876.

Das mir zur Verfügung stehende Isoprotopinchlorid benutzte ich noch zu einem Versuche, welcher zwar eigentlich nicht hierher gehört, aber doch von Interesse schien:

M. Freund[13]) und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß bei der Einwirkung von Grignards Reagenz auf Dihydroisochinolinderivate, wie z. B. Cotarnin und Berberin, unter Aufhebung der Doppelbindung zwischen dem N-Atom und dem α-ständigen C-Atom Derivate entstehen, bei denen die neue Alkylgruppe an das α-ständige C-Atom herangetreten ist, also für das Berberinchlorid z. B. nach folgendem Schema:



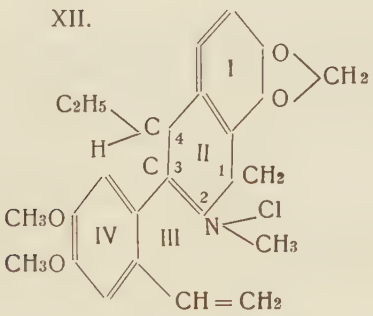
Perkin[14]) versuchte nun in ganz analoger Weise zu Derivaten des Isocryptopinchlorids (XI), welches keine



13) B. 1904, 37, 3336, 4673. B. 1907, 40, 2604. Annalen 1913, 397, 30.
14) Journ. of the chemical soc. 1916, 887.

solche Doppelbindung zwischen dem N-Atom und einem benachbarten C-Atom enthält, zu gelangen und erhielt bei der Einwirkung von Aethylmagnesiumbromid ein Aethylsubstitutionsprodukt. Da in α-Stellung zum N-Atom ein Eingriff nicht hat stattfinden können, nimmt Perkin an, daß die Aethylgruppe in die reaktionsfähige 4-Stellung eingetreten ist unter gleichzeitiger Verschiebung der Doppelbindung in die 2,3-Stellung und Sprengung des Kernes III am Stickstoff:

XII.



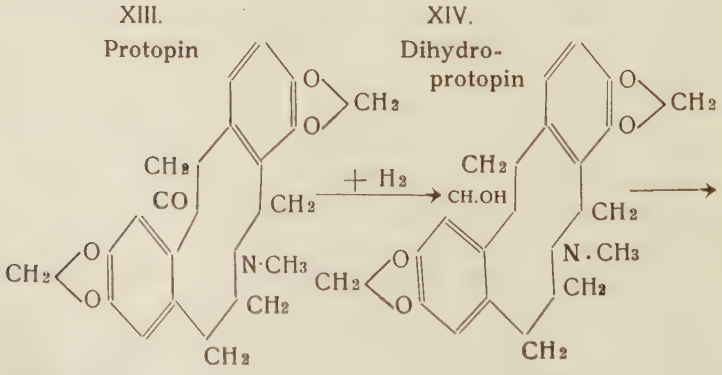
Diese interessante Reaktion suchte ich nun auch mit dem Isoprotopinchlorid durchzuführen. Aber selbst nach 12-stündigem Erhitzen mit Methylmagnesiumjodid in ätherischer Lösung war keinerlei Reaktion eingetreten. Das nach der Zerlegung mit Salzsäure erhaltene Reaktionsprodukt war unverändertes Isoprotopinchlorid, welches an seiner leichten Ueberführbarkeit in Anhydroprotopin erkannt wurde.

Eine genaue Untersuchung dieser Reaktion unter systematischer Abänderung der Versuchsbedingungen wäre wünschenswert, weil es eventuell doch möglich ist, auf diese Weise zu Derivaten des Corycavins zu gelangen.

Nach den ungünstigen Ergebnissen der Entmethylierung des Isoprotopinchlorids suchte ich auf umgekehrtem Wege das gewünschte Produkt zu bekommen, indem ich versuchte, zunächst das Protopin zu reduzieren, alsdann die Isoverbindung umzulagern und Chlormethyl abzuspalten.

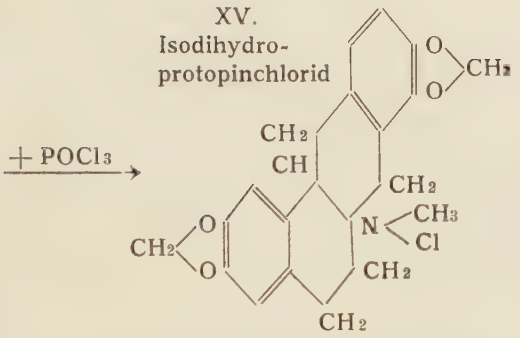
Danckwortt[15]) ist es nach vergeblichen Versuchen mit Zink und Salzsäure und mit Palladiumhydrosol gelungen, nach einer von ihm abgeänderten, erstmalig von Hopfgartner angegebenen Vorschrift, das Protopin durch Reduktion mit Natriumamalgam ziemlich quantitativ in Dihydroprotopin überzuführen. Ich arbeitete in der gleichen Weise und erhielt auch in recht guter Ausbeute das Reduktionsprodukt, welches sich in der angewandten stark schwefelsauren Lösung bei Wasserbadtemperatur zum Teil schon in das quartäre Isodihydroprotopin umlagerte. Die isolierte tertiäre Base durch mehrstündiges Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure auf einem siedenden Wasserbade auch in die quartäre Form überzuführen, wie Danckwortt es gemacht hat, hatte nur teilweisen Erfolg. Desgleichen führte wiederholtes Eindampfen mit konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade merkwürdigerweise nicht zum Ziel. Erst durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid in der Hitze wurde in fast quantitativer Ausbeute das Isodihydroprotopinchlorid erhalten. Das Reaktionsprodukt war annähernd farblos, ein Beweis dafür, daß die Reduktion des Protopins eine vollkommene war. Die Anwesenheit noch unveränderten Protopins hätte sich hierbei durch die Bildung des intensiv gelbrot gefärbten Isoprotopinchlorids zeigen müssen.

Die Bildung des Isodihydroprotopinchlorids läßt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:



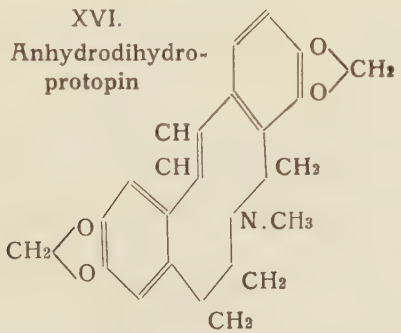
15) Arch. d. Pharm. 1912, 619.

XV.
Isodihydro-
protopinchlorid



Das Isodihydroprotopinchlorid kristallisiert aus Wasser in fast rein weißen Nadeln, die sich bei 250° dunkel färben und bei 268 — 270° schmelzen. Durch mehrstündiges Erhitzen mit konzentrierter Natronlauge in alkoholischer Lösung erhielt ich wie D a n c k w o r t t[15]) die zugehörige tertiäre Anhydrobase (XVI), die mit Aether ausgeschüttelt wurde und aus Alkohol in langen farblosen Nadeln vom Fl.P. 145° — 146° kristallisierte.

XVI.
Anhydrodihydro-
protopin



Unter Berücksichtigung der Schwierigkeiten und Anwendung sämtlicher Vorsichtsmaßregeln, wie sie bereits beim Entmethylierungsversuch des Isoprotopinchlorids beschrieben worden sind, wurde das rein erhaltene Isodihydroprotopinchlorid in Mengen von höchstens 1,0 g. bei 13 mm. Luftdruck in einem Metallbade erhitzt. Bei 230° trat unter Braunfärbung der Substanz geringes Aufpuffen

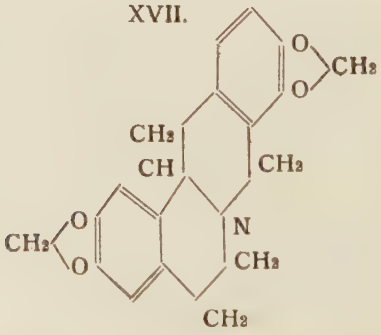
15) Arch. d. Pharm. 1912, 619.

ein, bei 250° allmähliches Sintern und bei 268° eine lebhafte Reaktion und plötzliches Ansteigen des Thermometers bis etwa 300°. Die Reaktion wurde sofort unterbrochen und der dunkelrotbraun gefärbte Rückstand untersucht.

Aus bereits früher erwähnten Gründen waren auch hier reichlich Zersetzungsprodukte zu erwarten, trotzdem gelang es aus dem Reaktionsprodukt in wechselnden Ausbeuten von 20 — 30% eine tertiäre Base zu gewinnen, die sich als entmethyliertes Isodihydroprotopinchlorid (XVII) herausstellte.

Die Base zeigt ein sehr gutes Kristallisationsvermögen. Aus Chloroform-Alkohol kristallisiert sie in farblosen Nadeln vom Fl.P. 217 — 218°, die sich an der Luft bald schwach gelb färben. In Methylalkohol und Aceton ist die Base sehr schwer löslich, leicht hingegen in Chloroform. Die Mikroelementaranalysen führten zu dem fast theoretischen Wert der Formel $C_{17}H_{19}O_4N$, welcher eine Molekulargröße 323 entspricht, was mit folgender Strukturformel gut übereinstimmt:

XVII.

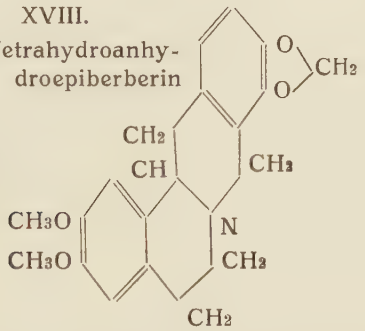


Um festzustellen, ob bei der Reaktion die Seitenketten auch unverändert geblieben waren, wurde noch eine quantitative Bestimmung der Dioxymethylengruppen nach dem von Gadamer[16]) ausgearbeiteten Verfahren durchgeführt, mit dem Ergebnis, daß eine Veränderung der Gruppen nicht eingetreten war.

16) Arch. d. Pharm. 258, 164.

Der vollkommen gleiche Reaktionsverlauf, die gleichen Löslichkeitsverhältnisse der freien Base, deren Kristallform, sowie die Bildung eines in verdünnter Salzsäure fast unlöslichen salzsauren Salzes stimmen mit dem von Perkin[17]) im Jahre 1918 aus dem Isodihydrocryptopinchlorid dargestellten Tetrahydroanhydroepiberberin (XVIII) überein und deuten auf die nahe Verwandtschaft dieser beiden Körper hin, die sich aus ihren Konstitutionsformeln leicht ersehen läßt.

XVIII.
Tetrahydroanhydroepiberberin



Als synthetisches Produkt ist die von mir dargestellte Base natürlich optisch inaktiv und es galt nun, um die Identität mit dem von Gadamer und Wachsmuth isolierten, stark rechtsdrehenden Naturprodukt zu prüfen, die optisch aktiven Komponenten zu gewinnen.

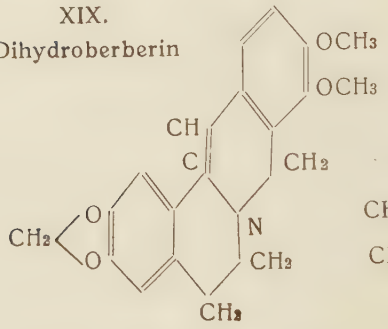
Weinsäure und auch die Tätigkeit der Schimmelpilze werden vielfach zur Spaltung von Alkaloiden benutzt, doch schienen mir beide für den vorliegenden Fall recht ungeeignet zu sein. Während Weinsäure als relativ schwache Säure sehr wahrscheinlich nur schwierig zur Salzbildung befähigt gewesen wäre, würde ich bei der Spaltung durch Penicillium glaucum nur eine aktive Form bekommen haben, die andere wäre vernichtet worden, was bei dem wertvollen Material unbedingt vermieden werden mußte. Ich versuchte daher die Spaltung mit bromcamphersulfosaurem Ammon durchzuführen, welches schon recht oft in der Alkaloidchemie mit gutem Erfolge verwandt wurde, wie

17) Journ. of the chemical soc. 1918, 510.

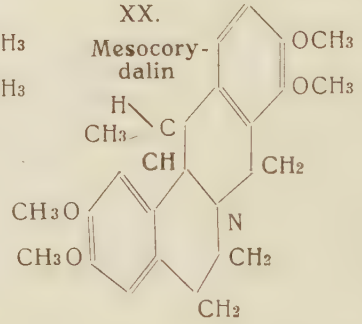
z. B. die Ueberführung des Hydroberberins in d- und l-Canadin durch Gadamer[18]) und die Spaltung des r-Mesocorydalins in die aktiven Mesocorydaline durch Leger-lotz[19]) beweisen.

Da es sich bei vorliegender Base um einen Körper handelt, der ähnlich gebaut ist wie das Hydroberberin und das r-Mesocorydalin, so durfte man annehmen, daß die Spaltung auch hier zu einem günstigen Ergebnis führen würde.

XIX.
Dihydroberberin



XX.
Mesocorydalin



Eine Reihe von Vorversuchen zeigte jedoch, daß sich die Verhältnisse hier recht kompliziert gestalteten. Der Umwandlungspunkt der Spaltung, d. h. der Punkt, bei dem das Salz einer der optisch aktiven Komponenten zuerst auskristallisiert, lag unterhalb 10° C. Oberhalb dieser Temperatur lagerten sich die Salze der beiden Antipoden, deren Löslichkeiten sich nur sehr wenig von einander unterscheiden, zu einer schwerer löslichen partiellen Razemverbindung zusammen, durch deren Abscheidung das Gleichgewicht in der Lösung natürlich gestört wurde, was erneute Vereinigung der aktiven Komponenten zu dieser partiellen Razemverbindung zur Folge hatte. Auf diese Weise wird es verständlich, daß selbst bei Zimmertemperatur nur die inaktive Form erhalten wurde. Die Versuchsbedingungen mußten also so gewählt werden, daß das Gleichgewicht zugunsten der Antipoden verschoben werden konnte, und dies war nur, wie bereits erwähnt, unterhalb einer Temperatur

18) Arch. d. Pharm. 239 (1901), 638.
19) „ „ „ 256 (1918), 171.

von 10° C. möglich. Zur klaren Lösung des bromcampher-sufosauren Salzes waren erhebliche Mengen Lösungsmittel erforderlich (auf 1,5 g. Base kamen 950 ccm. Wasser!), deren allmähliches Einengen bei der verhältnismäßig niedrigen Temperatur die Trennung recht langwierig gestaltete.

Aus der Lösung schied sich das schwerer lösliche linksdrehende Salz in allerdings nicht gleich optisch reinem Zustande zuerst ab, während die rechtsdrehende Form in der Mutterlauge verblieb. Die erhaltenen linksdrehenden Fraktionen wurden jeweils vereinigt und erneut der Spaltung mit bromcamphersulfosaurem Ammon unterworfen. Bei der Spaltung des r-Mesocorydalins hat L e g e r l o t z[19]) die Beobachtung gemacht, daß man verhältnismäßig schnell zu einer reinen Komponente gelangt, wenn man stets die höchstdrehenden Fraktionen des bromcamphersulfosauren Salzes für sich umlöst. Dies Verfahren suchte ich auch hier zur Anwendung zu bringen und in der Tat gelang es mir, durch wiederholtes Umlösen des schon recht hoch linksdrehenden Salzes ($[\alpha]_D$ der freien Base = —212,9,°) aus Wasser eine Erhöhung des Drehungsvermögens herbeizuführen und bereits bei der 5. Kristallation ein optisch reines Produkt zu erhalten.

Die hieraus isolierte freie Base bildet aus Chloroform-Alkohol umgelöst rein weiße, allmählich sich am Licht schwach gelblich färbende, rosettenartig angeordnete Kristallplatten vom Fl.P. 201 — 202°. Insgesamt wurden 0,12 g. der reinen l-Base gewonnen. Der spezifische Drehungswinkel beträgt $[\alpha]_D^{15} = -313{,}6°$.

Die rechtsdrehende Base konnte leider nicht in reinem Zustande isoliert werden. In den Mutterlaugen des linksdrehenden Salzes hatten sich zwar erhebliche Mengen der Rechtsform angereichert, jedoch war es nicht möglich, eine wesentliche Erhöhung des Drehungsvermögens durch fortgesetzte fraktionierte Kristallisation in der Kälte herbeizuführen. Diese Schwierigkeiten werden verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Lösung ungefähr zu drei Viertel das leichter lösliche rechtsdrehende und etwa nur zu einem Viertel das schwerer lösliche linksdrehende Salz enthält.

Von dem Gedanken ausgehend, daß die partielle Razemverbindung in der Hitze schwerer löslich ist als eine der aktiven Komponenten, versuchte ich durch Einengen der Lösung auf dem Wasserbade und Entfernen der ersten Kristallisationen eine Erhöhung des Drehungsvermögens der Mutterlauge herbeizuführen. Jedoch das Gegenteil trat ein. Die erste Abscheidung zeigte eine erhebliche Erhöhung der spezifischen Drehung, während bei der nächstfolgenden und der Mutterlauge ein entsprechender Rückgang zu konstatieren war. Es läßt sich also nicht immer mit Sicherheit voraussagen, welche Form zuerst auskristallisiert. Im vorliegenden Falle liegt zweifellos eine ganz beträchtliche Anreicherung des rechtsdrehenden Salzes vor, so daß es nicht unmöglich ist, daß bei geeigneter Konzentration (Uebersättigung), auch wenn der linksdrehende oder partiell razemische Körper schwerer löslich ist, eine stärker rechtsdrehende Fraktion zuerst auskristallisiert. Die erhaltene Menge des höher drehenden Salzes war nur sehr gering.

Beim direkten Umlösen des isolierten bromcampher-sulfosauren Salzes, was bei der Gewinnung der linksdrehenden Base zum Ziele führte, trat keine Aenderung des Drehungsvermögens ein.

Die am höchsten rechtsdrehende Fraktion der freien Base zeigte ein spezifisches Drehungsvermögen von $[\alpha]_D^{15} = + 274{,}2^0$. Es waren jedoch nur 50 mg., die durch Zersetzungsprodukte noch stark verunreinigt waren. Infolge Materialmangels konnten die Spaltungsversuche nicht weiter fortgeführt werden.

Da die optisch aktiven Komponenten einer Substanz sich lediglich durch das Vorzeichen ihres Drehungsvermögens unterscheiden, im übrigen aber in jeder Hinsicht identisch sein müssen, konnte ich ja auch durch Vergleich meiner synthetischen linksdrehenden Base mit dem rechtsdrehenden Naturprodukt entscheiden, ob es sich um gleiche Körper handelt oder nicht.

Es zeigte sich hierbei vollkommene Identität der beiden Basen:

Das spezifische Drehungsvermögen des natürlichen Körpers beträgt $[\alpha]_D^{15} = + 313{,}97^0$, das des synthetischen

$[\alpha]_D^{15} = -313{,}6^0$. Der von Gadamer und Wachsmuth angegeben Schmelzpunkt von 199° wurde bei der Nachprüfung mit einem Normalthermometer bei 201—202° gefunden, sodaß auch bei den Flüssigkeitspunkten Uebereinstimmig herrscht. Die Löslichkeitsverhältnisse sind ebenfalls die gleichen, insbesondere bilden beide Basen ein in verdünnter Salzsäure fast unlösliches salzsaures Salz. Aeußerlich unterscheiden sie sich allerdings durch ihre Kristallform. Während der natürliche Körper würfelförmige Kristalle darstellt, zeigt das synthetische Produkt abgeflachte Kristallplatten. Würde es sich hier nun wirklich um verschiedene Verbindungen handeln, so müßte ein Mischschmelzpunkt eine entsprechende Depression ergeben. Andrerseits muß bei Identität der Körper beim Umlösen äquimolekularer Mengen der natürlichen rechtsdrehenden und linksdrehenden Base die Razemverbindung mit dem entsprechend höheren Schmelzpunkt resultieren. Bei Durchführung dieses Versuches erhielt ich nun tatsächlich die Razemverbindung in den für diese äußerst charakteristischen, feinen, verfilzten Nadeln vom Fl. P. 217—218°. Es unterliegt nunmehr keinem Zweifel, daß die von Gadamer und Wachsmuth für die natürliche Base aufgestellte Konstitutionsformel einwandfrei bewiesen ist.

Auch in den Farbreaktionen mit den üblichen Alkaloidfarbreagenzien zeigte sich sehr gute Uebereinstimmung:

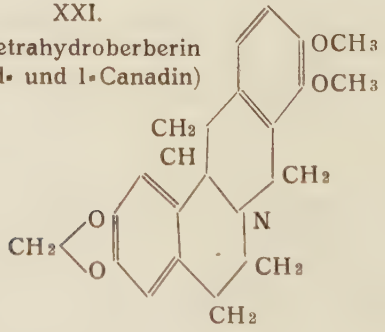
Reagenz	natürliche Base	synthetische Base
Konz. H_2SO_4	farblos	farblos, schnell schmutzig
„ HNO_3	gelb	intensiv gelb
Erdmanns R.	gelbgrün, blaugrün, mattkornblumenblau	gelbgrün, schnell grün bis blaugrün, matthellblau
Fröhde's R.	oliv, schnell intensiv grün, preuß. blau	oliv - grün, grasgrün, dunkelblaugrün
Mandelin's R.	intensiv grün, allmählich schmutzig	intensiv grün, grünblau, schmutzig blaugrün

Oxydation der Base mit Mercuriacetat.

Das Mercuriacetat, welches schon seit langem als Oxydationsmittel bekannt ist, wurde erstmalig von Gadamer[20]) in die Alkaloidchemie eingeführt. Die Erfolge, die dieser Forscher hiermit erzielte, sind auf die milde Oxydationswirkung, die sehr wahrscheinlich auf der Hydrolyse des Quecksilberacetates beruht, zurückzuführen. Da die hydrolytische Spaltung von der Temperatur abhängig und besonders in der Hitze eine sehr weitgehende ist, hat man es in der Hand, durch Arbeiten bei verschiedenen Temperaturen eine stufenweise Oxydation zu ermöglichen. Ferner ist man in der Lage, durch Wägung des bei der Reaktion sich abscheidenden schwerlöslichen Mercuroacetates den Verlauf einer Oxydation quantitativ zu verfolgen, wodurch wiederum wertvolles Material für Konstitutionsbestimmungen gegeben ist.

So werden z. B. bei der Oxydation sämtlicher nach Art des Tetrahydropalmatins (I) aufgebauten Körper wie das Tetrahydroanhydroepiberberin (r-Isocanadin) (XVIII), Corydalin (XX), Tetrahydroberberin (d- und l-Canadin)

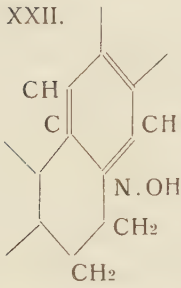
XXI.
Tetrahydroberberin
(d- und l-Canadin)



und andere mehr, 4 Wasserstoffatome aboxydiert, wobei sich eine Tetradehydroverbindung (XXII), eine Base

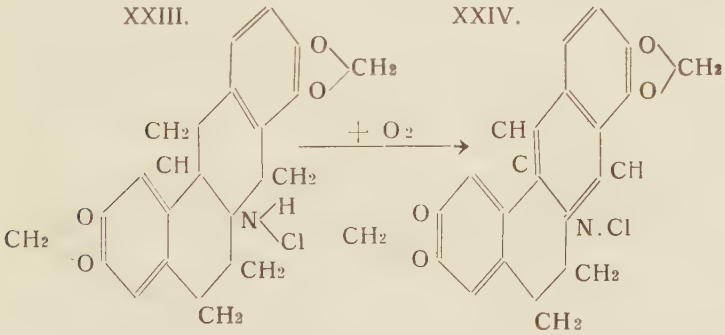
20) Arch. d. Pharm. 253, (1915), 274.

XXII.



quartärer Natur bildet. Wie schon früher erwähnt, konnten Gadamer und Wachsmuth bei der Oxydation ihrer Base die gleiche Beobachtung machen, was den beiden Forschern einen weiteren Anhaltspunkt für die Aufstellung der Konstitutionsformel gab.

XXIII. XXIV.



Bei der darauffolgenden Reduktion erhielten sie jedoch merkwürdigerweise eine Base vom Fl. P. 152°, deren geringe Menge ein wiederholtes Umlösen bis zur völligen Reinheit nicht gestattete. Um dies nachzuprüfen, oxydierte ich die von mir synthetisierte Base, wobei ich in analoger Weise die Aboxydation von 4 Wasserstoffatomen feststellen konnte. Die Reduktion mit Zinkstaub in schwefelsaurer Lösung führte, wie zu erwarten war, wieder zu der inaktiven tertiären Base von Fl.P. 217—218°. Der niedrige Schmelzpunkt des von Gadamer und Wachsmuth erhaltenen Produktes ist daher lediglich auf Verunreinigungen zurückzuführen.

Die Salze meines quartären Oxydationsproduktes zeigten ein sehr schlechtes Kristallisationsvermögen und konn-

ten nicht rein dargestellt werden. Selbst beim wiederholten Umlösen des salzsauren und schwefelsauren Salzes aus siedendem Wasser, sowohl in konzentrierter als auch in verdünnter Lösung, bekam ich lediglich rotbraun gefärbte, amorphe Massen, die mit winzigen Kristallnädelchen durchsetzt waren.

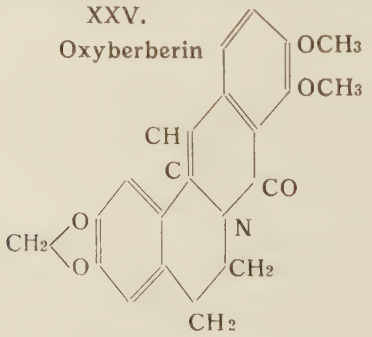
Das Platinsalz, welches mit 1½ Mol Wasser, entsprechend 2,43 % H_2O, kristallisiert, konnte auch nur als amorpher Niederschlag erhalten werden, der sich als außerordentlich schwer löslich in den üblichen Lösungsmiteln erwies. Infolge ungenügender Reinheit wurden bei der Platinbestimmung zu niedrige Werte gefunden.

Das schlechte Kristallisationsvermögen der Salze ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß das essigsaure Salz der quartären Base in wässeriger Lösung, die zur Gewinnung der genannten Salze diente, weitgehend hydrolysiert ist und die freie Base durch weitere Oxydation eine tiefergreifende Zersetzung erlitten hat. Infolge Materialmangels konnte eine weitere Reinigung der Salze nicht erzielt werden.

Einwirkung von konzentrierter Natronlauge auf das salzsaure Salz der quartären Base. (Cannizzaro'sche Reaktion).

Gadamer[21]) hat zuerst beobachtet, daß zwei Moleküle Berberinsulfat bei der Behandlung mit konzentrierter Natronlauge im Sinne der Cannizzaro'schen Reaktion durch Autoreduktion und Autooxydation einerseits Dihydroberberin (XIX) und andrerseits Oxyberberin (XXV) liefern:

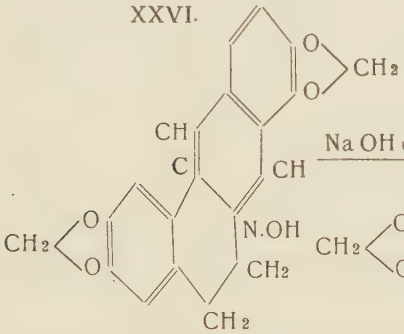
XXV.
Oxyberberin



21) Arch. d. Pharm. 243, (1905), 34.

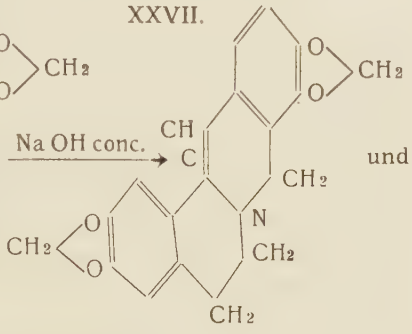
In genau der gleichen Weise reagierte das salzsaure Salz meiner mit Mercuriacetat oxydierten Base unter dem Einfluß von konzentriertem Alkali, wie bei dem dem Berberin sehr ähnlichen Bau des Moleküles vorauzusehen war (XXVI, XXVII und XXVIII).

XXVI.



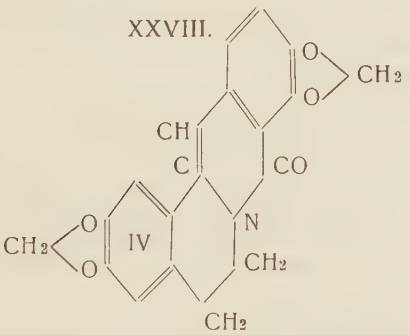
Na OH conc. →

XXVII.



und

XXVIII.



Aus dem Reaktionsprodukt wurde durch Behandeln mit verdünnter Salzsäure der Oxykörper als unlöslicher Niederschlag isoliert; die Dihydroverbindung konnte bei der geringen Menge des angewandten Ausgangsmaterials nicht gefaßt werden.

Die Oxyverbindung zeigt ganz ähnliche Eigenschaften wie das Oxyberberin [21]) und das Oxyepiberberin [22]). Aus Eisessig kristallisiert sie mit einem Mol Essigsäure, entsprechend der Zusammensetzung $C_{19}H_{13}O_5N \cdot C_2H_4O_2$, in schön ausgebildeten grünlichgelben Nadeln vom Fl.P. 288—289°. Beim Erhitzen auf ungefähr 90° wird die gesamte Essigsäure abgegeben und es resultiert die reine Oxyverbindung, $C_{19}H_{13}O_5N$, in gelb gefärbten Nadeln vom Fl. P. 288—289°

22) Journ. of the chemical soc. 113, 1918, 500.

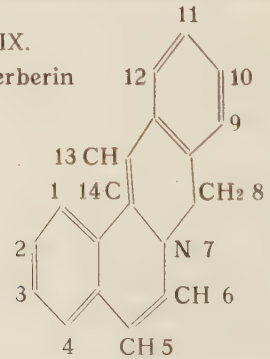
Von organischen Lösungsmitteln wie Akohol, Chloroform, Benzol und ähnlichen wird sie mit blauvioletter Fluoreszenz aufgenommen. In der Lösung einer kleinen Probe des Oxykörpers in 50%iger Schwefelsäure ruft ein Tropfen Salpetersäure eine intensive Violettfärbung hervor, die beim Zusatz von Wasser in rotviolett übergeht und lebhaft an die Farbe einer verdünnten Permanganatlösung erinnert. Durch diese Reaktion, die auch für das Oxyberberin[23]) besonders charakteristisch ist, ist es möglich, selbst die kleinsten Spuren der Substanz nachzuweisen.

Durch die fast theoretischen Werte der Mikroelementaranalysen für die Formel $C_{19}H_{13}O_5N$, entsprechend einer Molekulargröße 335, und durch die gute Uebereinstimmung der genannten Eigenschaften mit denen des Oxyberberins dürfte die Konstitution der vorliegenden Oxyverbindung sichergestellt sein. —

Durch die Synthese der von Gadamer und Wachsmuth aus Corydalis cava isolierten Base und durch die Gewinnung einer der optisch aktiven Komponenten konnte die Konstitution dieses Körpers einwandfrei bewiesen werden. Die mir gestellte Aufgabe ist somit gelöst, was als Hauptergebnis dieser Arbeit zu betrachten ist. Eine wissenschaftliche Bezeichnung für die Base ist infolge schwieriger Ableitung nicht sehr einfach. Ich möchte vorschlagen, den Körper auf eine Stammverbindung folgender Konstitution

XXIX.

Protoberberin



zurückzuführen und dafür in Uebereinstimmung mit Buck, Perkin und Stevens[24]) die Bezeichnung „Protoberberin" zu wählen. Bei Annahme des Bezifferungsschemas

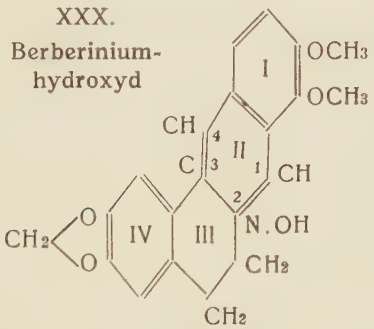
23) Journ. of the chemical soc. 57, 1890, 1085 und Arch. d. Pharm. 243, (1905), 34.
24) Journ. of the chemical soc. 127 (1925), 1464.

dieser Autoren wäre meine Base dann als 2,3,9,10-bis-dioxymethylen-protoberberin-5,6,13,14-tetrahydrid zu bezeichnen.

Die erfolgreiche Oxydation mit Mercuriacetat sowie der positive Verlauf der Cannizzaro'schen Reaktion bei dem Oxydationsprodukt beweisen, daß es sich bei der Base um einen sehr reaktionsfähigen Körper handelt, der noch sehr vieler Umsetzungen fähig ist und für die Zukunft nicht unbeachtet zu bleiben verdient. Eine Reaktion, die ich wegen Materialmangels leider nicht mehr habe durchführen können, wäre von ganz besonderem Interesse:

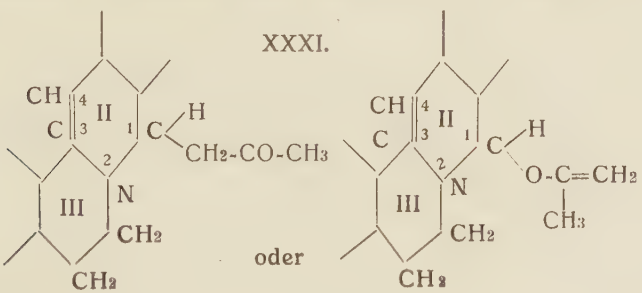
Beim Vergleich der Konstitution des quartären Oxydationsproduktes meiner Base (XXVI) mit der des Berberiniumhydroxyds (XXX) sieht man auf den ersten Blick,

XXX.
Berberinium-hydroxyd



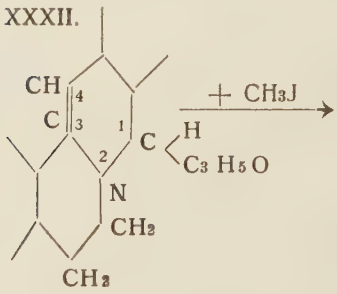
daß die beiden Verbindungen vollkommen analog gebaut sind und sich nur durch die beiden Methoxylgruppen beim Berberiniumhydroxyd an Stelle einer Dioxymethylengruppe unterscheiden. Das Berberiniumhydroxyd ist befähigt, mit Aceton eine Verbindung, das Acetonberberin, zu bilden,

XXXI.

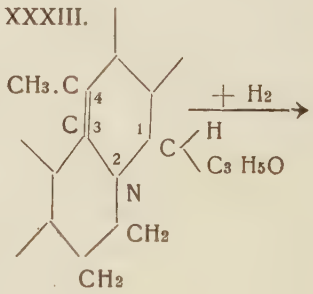


welches von Gadamer[25]) eingehend untersucht worden ist. Durch die Arbeiten Gadamers[25]) und Freund und Fleischers[26]) ist festgestellt worden, daß das Acetonberberin als Dihydroverbindung aufzufassen ist, dergestalt, daß ein dem Stickstoff benarchbartes H-Atom im Kern II durch den Acetonrest substituiert ist. Bei der Einwirkung von Jodmethyl geht das Acetonberberin in 4-Methylacetondihydroberberin über, welches bei der Reduktion die Acetongruppe leicht wieder abspaltet und dann 4-Methyltetrahydroberberin liefert:

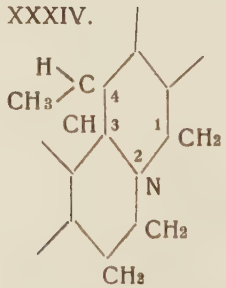
XXXII.



XXXIII.



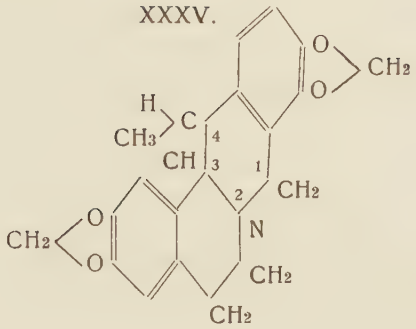
XXXIV.



Es darf wohl mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß meine quartäre Base in ganz analoger Weise wie das Berberiniumhydroxyd die einzelnen Phasen obiger Reaktion durchlaufen wird. Als Endprodukt würde dann eine dem 4-Methyltetrahydroberberin entsprechende Verbindung folgender Konstitution

25) Arch. d. Pharm. 243, (1905) 42.
26) Annalen 397, 1 (1913).
„ 409, 201 (1915).

XXXV.



erhalten werden, die bei der Behandlung mit Chlormethyl in das Isodihydrocorycavinchlorid übergehen würde.

Die Durchführung dieser Reaktion wäre insofern interessant, als dadurch die Möglichkeit gegeben wäre, vom Protopin ausgehend in die Corycavingruppe zu gelangen und die von G a d a m e r und F. v. B r u c h h a u s e n[27]) bereits aufgeklärte Struktur des Corycavins erneut zu bestätigen.

27) Arch. d. Pharm. 260, 97 (1922).

Experimenteller Teil.

Gewinnung des Protopins aus Chelidoninrückständen.[28])

Zur Gewinnung des Protopins stand mir eine extraktartige Masse, die von der fabrikmäßigen Herstellung des Chelidonins herrührte, zur Verfügung. Diese enthielt außer geringen Mengen Chelidonin vorwiegend die Alkaloide der Chelerythrin-Sanguinarin-Gruppe einerseits und die der Allocryptopin-Protopin-Gruppe andrerseits. Zur Entfernung des Chelerythrins und Sanguinarins nach Karrer wurde die wässerige Lösung der salzsauren Salze mit einem Ueberschuß von Cyankalium versetzt. Hierbei fielen sämtliche Alkaloide aus, teils als Pseudocyanide, teils als freie Basen. Um letztere wieder in Lösung zu bringen, wurde mit Essigsäure stark sauer gemacht. Da durch die erste Fällung ein Teil des Chelerythrins und Sanguinarins mechanisch mit niedergerissen und der Einwirkung des Cyankaliums entgangen sein konnte, wurde nochmals mit überschüssigem Cyankalium versetzt und darauf sofort wieder mit Essigsäure angesäuert. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade setzte sich der voluminöse Niederschlag allmählich zu Boden und wurde dann abfiltriert. Die salzsaure Mutterlauge der Pseudocyanide schied nach mehrtägigem Stehen gelbe Kristalle ab, die abgesaugt wurden. Nach weiteren acht Tagen konnte eine zweite Fraktion dieser ebenfalls stark gelb gefärbten Kristalle gesammelt werden, die mit der ersten Fraktion vereinigt wurden. Zur Entfernung des Berberins, denn hierauf ist wahrscheinlich die gelbe Farbe zurückzuführen, führte ich dieses in die schwerlösliche Acetonverbindung über.[29]) Es zeigte sich, daß Berberin nur in Spuren vorhanden war. Durch wiederholtes Umlösen und fraktionierte Kristallisation der durch Ammoniak in Freiheit gesetzten Base aus Chloroformalkohol erhielt ich

28) Arch. und Ber. der Deutsch. pharm. Ges. 1924, 488.
29) Arch. d. Pharm. 1890, 607.

aus 500 g der verarbeiteten Masse 11,6 g einer farblosen Körpers vom Flüssigkeitspunkt 203—205°; der Mischschmelzpunkt mit reinem Protopin erlitt keine Depression, es handelte sich also um reines Protopin. Die salzsauren Mutterlaugen der ersten Fraktionen wurden auf dem Wasserbade eingeengt, zur Entfernung eines Teiles der Verunreinigungen mit Filtrierpapierschnitzeln gekocht und filtriert. Die Papierschnitzel wurden noch viermal mit wenig Wasser ausgekocht, bis darin mit Mayers Reagens keine Alkaloide mehr nachzuweisen waren. Aus der heißen Lösung schieden sich beim Erkalten 5,5 g einer bräunlichen Kristallmasse ab, die sich als salzsaures Protopin herausstellte. Dieses wurde in Wasser gelöst, mit Ammoniak gefällt und die freie Base in Aether aufgenommen. Der nach dem Verdunsten des Aethers verbleibende Rückstand wurde wiederholt aus Chloroform-Alkohol umgelöst; die so erhaltenen farblosen Kristalle zeigten den Fl. P. 204—205°.

Versuch der Entmethylierung des Protopins durch Einwirkung von Azodicarbonsäureäthylester.

Zur Darstellung des Azoesters ließ ich nach Curtius und Heidenreich[30]) frisch destillierten Chlorkohlensäureäthylester auf Hydrazinhydrat einwirken nach folgender Gleichung:

$$2\,Cl\,CO_2\,C_2\,H_5 + 3\,N_2\,H_4\,.\,H_2\,O =$$
$$= (NH\,.\,CO_2\,C_2\,H_5)_2 + 2\,N_2\,H_4\,.\,HCl + 3\,H_2O$$

Da die Körper sehr energisch miteinander reagieren, nahm ich die Reaktion in alkoholischer Lösung vor. Beim Verdünnen mit Wasser schied sich der schwerlösliche Hydrazicarbonester in farblosen Prismen ab, die in gereinigtem Zustande nach dem Umkristallisieren aus siedendem Wasser bei 131° schmolzen. Zur weiteren Verarbeitung auf den Azoester wurde der Hydraziester in wenig konzentrierter Salpetersäure gelöst und dieser Lösung ⅕ ihres Volumens rote rauchende Salpetersäure unter Wasserkühlung zugesetzt. Nach einiger Zeit trübte sich die Flüssigkeit, entwickelte rotbraune Gase und trennte sich inner-

30) B. 1894, I, 773 und Journ. f. prakt. Chemie 1895, Bd. 159|160, 476.

halb weniger Stunden in zwei Schichten, von denen die obere aus dem dunkelgelben Azodicarbonsäureester bestand. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde dieser mit Aether augeschüttelt, die ätherische Lösung wiederholt mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Chlorcalcium getrocknet und der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen. Der Azoester bildete ein orangegelbes Oel, welches bei 12 mm Druck bei 106° C. destillierte. Der Oxydationsvorgang läßt sich durch folgende Gleichung ausdrücken:

$$\begin{matrix} NH \cdot CO_2 C_2 H_5 \\ | \\ NH \cdot CO_2 C_2 H_5 \end{matrix} + HNO_3 = \begin{matrix} N \cdot CO_2 C_2 H_5 \\ \| \\ N \cdot CO_2 C_2 H_5 \end{matrix} + HNO_2 + H_2O$$

Einwirkung des Azoesters auf Protopin.

a) Methylalkohol als Lösungsmittel.

0,5 g Protopin wurden mit 10 ccm Methylalkohol, worin es nur schwer löslich ist, und dann tropfenweise mit 0,4 g Azodicarbonsäureäthlester versetzt. Eine merkliche Reaktion trat nicht ein. Nach dem Verdunsten des Methylalkohols unter vermindertem Druck erwärmte ich den Rückstand mit 10 ccm n/1 HCl. Hierbei trat annähernde Lösung ein, gleich darauf Abscheidung eines Niederschlages, der sich nur beim Zusatz von viel Wasser wieder löste. Wahrscheinlich handelte es sich um das schwerlösliche Protopinchlorhydrat. Während des Erwärmens auf dem Wasserbade trat schwacher Formaldehydgeruch auf. Sowohl mit Morphinschwefelsäure als auch mit fuchsinschwefliger Säure konnte im Filtrat des Reaktionsproduktes Formaldehyd nachgewiesen werden. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in viel Wasser gelöst, mit Aether durchgeschüttelt und mit Ammoniak die freie Base gefällt, die von dem Aether aufgenommen wurde. Um die Base in möglichst quantitativer Ausbeute zu gewinnen, wurde die wässerige Schicht noch dreimal ausgeäthert. Die vereinigten, filtrierten ätherischen Lösungen schüttelte ich fraktionsweise mit je dem 10. Teil der theoretisch zur vollständigen Ausschüttelung der Base erforderlichen Menge Salzsäure

aus und erhielt hierbei acht Fraktionen, deren freie Basen die folgenden Schmelzpunkte zeigten:

1) 204°,	4) 203°,	7) 204°,
2) 203—205°,	5) 203—204°,	8) 204—205°.
3) 203—205°,	6) 202—204°,	

Aus diesen Schmelzpunkten sowie den Mischschmelzpunkten mit reinem Protopin, die keinerlei Depression erlitten, geht hervor, daß es sich lediglich um unverändertes Protopin handelte.

Aus der Mutterlauge des Reaktionsproduktes wurde noch eine sehr geringe Menge eines Körpers vom Fl. P. 197—199° gewonnen.

b) Chloroform als Lösungsmittel.

0,5 g Protopin wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und wie unter a) angegeben mit 10 Tropfen Azoester versetzt. Eine Reaktion war auch hier nicht zu bemerken. Beim Zerlegen des nach dem Verdunsten des Chloroforms verbleibenden Rückstandes mit verdünnter Salzsäure trat deutlicher Formaldehydgeruch auf. Es wurden 0,45 g einer Base zurückgewonnen, die beim einmaligen Umlösen aus Chloroformalkohol bei 203—205° schmolz. Ein Mischschmelzpunkt mit reinem Protopin ergab keine Depression; also auch hier erhielt ich unverändertes Ausgangsmaterial.

Aus der salzsauren Mutterlauge wurde noch eine sehr geringe Menge einer Base vom Fl. P. 195—196° isoliert.

Versuch der Entmethylierung des Protopins durch Abspaltung von Chlormethyl aus Isoprotopinchlorhydrat.

Darstellung des Isoprotopinchlorhydrates.[31])

5 g Protopin wurden in einem Fraktionskolben mit 15 ccm frisch destelliertem Phosphoroxychlorid übergossen und nach dem Verschließen des Ansatzrohres in einem Oelbade zum Sieden erhitzt. Während des Siedens löste sich das schwerlösliche Protopin allmählich auf unter gleichzeitiger Ausscheidung des ockergelb gefärbten Isoprotopin-

31) Journ. of the chemical soc. 1916, 1022.

chlorhydrates. Nach etwa 10 Minuten war die Reaktion beendet. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde auf einem Wasserbade im Vakuum abdestilliert, das Reaktionsprodukt mit Wasser versetzt, abgesaugt, mit wenig verdünnter Salzsäure nachgewaschen und aus der eben genügenden Menge heißen Wassers umgelöst. Das so erhaltene Isoprotopinchlorid bildete feine, ockergelbe Nädelchen, die sich bei 180° dunkler färbten und bei 215—216° schmolzen.

Versuch der Entmethylierung des Isoprotopinchlorids.

Das fein gepulverte Isoprotopinchlorid, von welchem nie mehr als 1,0 g auf einmal verarbeitet wurden, brachte ich in ein Absaugeröhrchen, das mit einem durchbohrten Gummistopfen verschlossen wurde, durch dessen Oeffnung ein Thermometer bis fast auf den Boden des Gefäßes tauchte. Der seitliche Ansatz war mit einer gut ziehenden Wasserstrahlpumpe verbunden. Das Röhrchen wurde in ein Metallbad gesetzt und allmählich erhitzt. Bei 12 mm Druck und einer Temperatur von 210° C. sinterte die Substanz, färbte sich braun und schmolz bei etwa 235° unter plötzlichem, kurzem Aufpuffen zu einer dunkelrotbraunen Masse zusammen. Die Reaktion war nunmehr beendet. Das Reaktionsgemisch wurde durch Einstellen des Röhrchens in kaltes Wasser möglichst schnell abgekühlt, um ein besseres Loslösen von den Gefäßwandungen zu verursachen. Das so gewonnene Produkt wurde feinst verrieben und mit heißem Wasser mehrmals ausgezogen, um unverändertes Isoprotopinchlorid zu entfernen. Den Rückstand, der bei Wasserbadtemperatur zähflüssig, beim Erkalten jedoch wieder hart und spröde wurde, versetzte ich wiederholt mit warmer verdünnter Salzsäure und filtrierte vom Ungelösten ab. Beim Fällen dieser zuvor im Scheidetrichter mit einer reichlichen Menge Aether durchgeschüttelten, intensiv gelb gefärbten Lösung mit Ammoniak trat Abscheidung eines rotbraunen Niederschlages ein, der sich als praktisch unlöslich in Aether erwies. Der Niederschlag und die ammoniakalische Lösung wurden noch vierma! mit Aether ausgeschüttelt, bis dieser farblos blieb. Die vereinigten

ätherischen Auszüge wurden fünfmal mit stark verdünnter Salzsäure extrahiert, die salzsaure Lösung auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingeengt und zur Kristallisation beiseite gesetzt. Nachdem nach 5 Tagen keine Abscheidung eingetreten war, wurde nochmals mit Ammoniak gefällt und sofort mit Aether ausgeschüttelt. Es hatten sich wiederum reichlich rotbraune Flocken abgeschieden, die vom Aether nicht aufgenommen wurden. Nach dem Eindunsten der über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung wurde eine geringe Menge noch verunreinigter Kriställchen erhalten, deren weitere Identifizierung nicht möglich war.

Eine zweite Probe (1,0 g) des zuvor mit heißem Wasser extrahierten entmethylierten Isoprotopinchlorids wurde mit ca. 150 ccm n/1 HCl ausgezogen, die salzsaure Lösung durch Filtration vom Ungelösten getrennt und mit Ammoniak im Ueberschuß versetzt. Der hierbei sich abscheidende braunviolette, schmutzige Niederschlag wurde mit 50 ccm 10%iger Salzsäure und 3 g geraspeltem Zink der Reduktion unterworfen und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die anfangs rotbraune Flüssigkeit wurde allmählich heller und war schließlich nur noch hellgelb gefärbt. Nach 12stündigem Stehen hatte sich in der heiß vom überschüssigen Zink abgegossenen klaren Lösung ein gelber, flockiger, im Licht sich schnell dunkel färbender Niederschlag am Boden abgesetzt, der abfiltriert, in warmem Wasser gelöst, mit Aether durchgeschüttelt und mit überschüssigem Ammoniak versetzt wurde. Beim Zusatz des Ammoniaks schieden sich braunschwarze Flocken ab, die nicht in den Aether hineingingen. Aus der gelb gefärbten ätherischen Lösung wurde ein geringer, stark verunreinigter Rückstand erhalten, der nicht näher untersucht werden konnte. Das Filtrat des von der Reduktion herrührenden gelben Niederschlages wurde in genau der gleichen Weise behandelt mit demselben Ergebnis.

Bei einem dritten Versuche wurde 1,0 g des rohen entmethylierten Produktes in 20 ccm heißer 25%iger Essigsäure gelöst, filtriert, mit Aether durchgeschüttelt und mit Ammoniak gefällt. Der Ammoniak verursachte die Abscheidung des immer beobachteten dunkelbraunvioletten Nieder-

schlages, der in der Hauptsache weder in Aether noch Chloroform löslich war. Es wurde wiederholt mit Aether ausgeschüttelt und den vereinigten Auszügen durch Extraktion mit salzsäurehaltigem Wasser eventuell vorhandenes Alkaloid entzogen. Die salzsaure Lösung wurde unter Zusatz von 3 g Zink mehrere Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt und reduziert. Nach Beendigung der Reaktion wurde vom überschüssigen Zink abgegossen, filtriert, mit viel Aether durchgeschüttelt und mit Ammoniak übersättigt. Aus der ätherischen Lösung wurde nach dem Verdunsten des Aethers eine so geringe Menge farbloser Kriställchen erhalten, daß eine nähere Identifizierung nicht möglich war.

Versuche der Reduktion von Isoprotopinchlorid.

a) Mit Zink und Salzsäure bezw. Schwefelsäure.

0,8 g Isoprotopinchlorid wurden in 150 ccm 3—4 %iger Salzsäure gelöst und mit 3,0 g Zink unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Zeit hatte sich eine Menge gelber Kristallnadeln abgeschieden, die in stark verdünnter Salzsäure nur schwierig, in 3 %iger Schwefelsäure leichter löslich waren. Durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure obiger Konzentration wurden die Kristalle wieder in Lösung gebracht und die Reduktion fortgesetzt. Nach 5stündigem Erhitzen wurde durch Filtration heiß vom überschüssigen Zink getrennt. Beim Erkalten schied sich ein Niederschlag von ganz feinen Nädelchen ab, die sich als eine Zinkdoppelverbindung herausstellten. Letztere wurden in heißem Wasser gelöst und zur Entfernung des Zinks die neutrale Lösung mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Ich ließ über Nacht noch in der Schwefelwasserstoffatmosphäre stehen, erwärmte gelinde und filtrierte von dem abgeschiedenen Zinksulfid ab. Aus dem eingeengten Filtrate erhielt ich 0,75 g einer rötlichgelben Kristallmasse, die sich wie das Isoprotopinchlorid am Licht oberflächlich schnell grau färbte.

Darstellung der zugehörigen Anhydrobase.

0,2 g des erhaltenen Produktes wurden in 1,5 ccm 25 %iger methylalkoholischer Kalilauge gelöst und auf dem

Wasserbade erwärmt. Schon nach kurzer Zeit schied sich ein zitronengelb gefärbter Niederschlag ab. Es wurde noch weitere fünf Minuten erwärmt, alsdann mit viel Wasser versetzt, das Reaktionsprodukt abfiltriert, mit Wasser und wenig Methylalkohol nachgewaschen und der Rückstand aus Methylalkohol umgelöst. Hierbei wurden schöne, hellgelb gefärbte Prismen erhalten, die sich bei 95° dunkler färbten und bei 110—112° schmolzen. Die äußeren Eigenschaften sowie der Schmelzpunkt stimmen mit denen des Anhydroprotopins überein, dementsprechend wäre also keine Reduktion eingetreten. Der Schmelzpunkt wurde allerdings 2° niedriger gefunden, was auf geringe Verunreinigungen zurückzuführen sein dürfte, da die vorhandene kleine Menge des Anhydroproduktes nur einmal aus Methylalkohol umgelöst werden konnte.

b) Mit Zinn und Salzsäure.

0,5 g Isoprotopinchlorid wurden mit 2,5 g grob gepulvertem Zinn und 100 ccm 3 %iger Salzsäure der Reduktion unterworfen. Nach kurzer Zeit schieden sich gelbe Kristallnadeln ab, die selbst in stark verdünnter Lösung, auch unter Zusatz von Schwefelsäure, nur sehr schwer löslich waren. Durch Zusatz des gleichen Volumens Alkohol trat in der Hitze teilweise Lösung ein. Es wurde insgesamt 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt, alsdann vom überschüssigen Zinn abgegossen und der Niederschlag durch Schlämmen von diesem getrennt. Das im Reaktionsgemisch enthaltene Zinn wurde durch Einleiten von Schwefelwasserstoff als Sulfid abgeschieden, die zum Sieden erhitzte Flüssigkeit heiß filtriert und das Filtrat zur Kristallisation beiseite gesetzt. Durch Verkochen der erhaltenen Kristallnadeln mit methylalkoholischem Alkali wurde wieder, wie beim vorherigen Versuche, Anhydroprotopin in Form schwach gelblich gefärbter Prismen vom Fl.P.110—112° erhalten. Also auch hier war keine Reduktion eingetreten.

Einwirkung von Grignard's Reagens auf Isoprotopinchlorid.

Isoprotopinchlorid wurde mehrmals aus heißem Wasser umgelöst, bis eine Probe in Wasser gelöst mit Ammo-

niak keine Fällung mehr gab, also kein unverändertes salzsaures Protopin mehr vorhanden war, und alsdann im Vakuum über Phosphorpentoxyd im Wasserbadtrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. 1,8 g des so gereinigten Isoprotopinchlorids wurden mit 20 ccm trockenem Aether aufgeschwemmt, mit einer Lösung von Methylmagnesiumjodid (bereitet aus 3,0 g CH_3J und 0,5 g Mg) versetzt und das Gemisch unter öfterem, kräftigen Umschütteln 12 Stunden in gelindem Sieden erhalten. Zum Schutz gegen die Feuchtigkeit der Luft war das Kühlrohr mit einem Chlorcalciumrohr verschlossen. Nach beendeter Reaktion wurde der Niederschlag abgesaugt, die magnesiumorganische Verbindung mit verdünnter Salzsäure zerlegt und der zweimal aus heißem Wasser umgelöste Rückstand auf dem Wasserbad mit Chlorsilber digeriert, um das gebildete Jodid in das Chlorid überzuführen. Aus dem heißen Filtrat schieden sich beim allmählichen Erkalten feine, gelblich gefärbte Nädelchen ab, die sich bei etwa 200° C. braun färbten und unscharf bei ungefähr 260—270° schmolzen. Eine Reaktion war nicht eingetreten. Beim Verkochen sowohl des Reaktionsproduktes als auch des aus der Mutterlauge erhaltenen Körpers mit methylalkoholischer Kalilauge wurde Anhydroprotopin vom Fl.P.110—112° erhalten. Ein Mischschmelzprodukt mit reinem Anhydroprotopin ergab keinerlei Depression.

Reduktion des Protopins mit Natriumamalgam.[32])

Je 2,0 g Protopin wurden in 20 ccm verdünnter Schwefelsäure und 200 ccm Wasser gelöst und mit 200 g 5%igem Natriumamalgam in kleinen Stückchen versetzt. Die Reaktion wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbade beschleunigt. Entsprechend den Beobachtungen Danckwortts erhielt ich bei der Reduktion in schwach saurer Lösung vorwiegend ein tertiäres Reduktionsprodukt, während beim Arbeiten in stark saurer Lösung in der Hauptsache durch Umlagerung ein quartärer Körper erhalten wurde. Da es mir besonders auf Gewinnung der quartären Base ankam, verfuhr ich im folgenden so, daß ich bei der Reduk-

32) Arch. d. Pharm. 1912, 619.

tion mit Natriumamalgam, sobald sich weiße Flocken abschieden, einen starken Ueberschuß an verdünnter Schwefelsäure zusetzte und nach Beendigung der Reaktion die stark saure Lösung noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmte. Die erkaltete Lösung wurde vom Quecksilber abfiltriert, mit viel Aether durchgeschüttelt und mit Ammoniak übersättigt. Der Aether, welcher unverändertes Protopin und Dihydroprotopin enthalten mußte, wurde abdestilliert, der Rückstand zur Umlagerung in die quartäre Form mit konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade zweimal eingeengt, mit Wasser verdünnt und zur Entfernung noch vorhandener tertiärer Base mit Aether und Ammoniak versetzt. Aus dem ammoniakalischen Filtrate wurden jedoch nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure und Fällen mit Quecksilberjodidjodkalium nur geringe Mengen der quartären Base erhalten.

Die schwefelsaure, vom Quecksilber abfiltrierte Lösung wurde nach dem Entfernen der tertiären Basen salzsauer gemacht, auf dem Wasserbade auf ein kleineres Volumen eingeengt, die quartäre Base mit Jodkalium gefällt, das schwerlösliche Jodid abfiltriert und mit Chlorsilber umgesetzt. Aus dem Filtrat des Jodsilberniederschlages kristallisierten feine, fast rein weiße Nadeln, die, aus Wasser umgelöst, sich gegen 250° dunkler färbten und bei 268—270° schmolzen.

Die Ausbeuten an quartärer Base schwankten sehr, einmal wurde mehr von dem quartären, ein anderes Mal mehr von dem tertiären Körper erhalten. Besonders bei Verarbeitung größerer Mengen Protopin (5 g) erhielt ich vorwiegend die tertiäre Base. Ich versuchte daher durch Umlagerung des bei der Reduktion erhaltenen tertiären Körpers mit Phosphoroxychlorid die Ausbeute an quartärer Base zu erhöhen. Eine Probe des Dihydroprotopins behandelte ich mit etwas Phosphoroxychlorid in der Siedehitze, wobei nur eine schwache Gelbfärbung auftrat. Die Reduktion mit Natriumamalgan mußte also annähernd quantitativ verlaufen sein. Eventuell vorhandenes, unverändertes Protopin hätte sich durch die intensiv gelbe Färbung der Lösung seiner Isoverbindung zeigen müssen.

Zur Umlagerung wurden nunmehr 2,0 g Dihydroprotopin in einem Fraktionskolben mit 10 ccm frisch destilliertem Phosphoroxychlorid übergossen und 15 Minuten im Sieden erhalten. Es trat bald annähernde Lösung und gleich darauf die Abscheidung eines Niederschlages ein. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde bei Wasserbadtemperatur unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt, abgesaugt und mit wenig verdünnter Salzsäure nachgewaschen. Das auf diese Weise erhaltene Produkt enthielt nur noch kleine Mengen tertiärer Base, die durch Behandeln mit Ammoniak und Aether entfernt wurden. Aus Wasser umgelöst wurde nach dieser Methode in recht guter Ausbeute reines Isodihydroprotopinchlorid vom Fl. P. 268—270° erhalten.

Darstellung der tertiären Anhydrobase.[33])

0,2 g der Base wurden in Alkohol gelöst, mit viel konzentrierter Natronlauge versetzt und einige Stunden im Luftbade unter Rückfluß erwärmt. Der überschüssige Alkohol wurde nach Beendigung der Reaktion durch Erwärmen auf dem Wasserbade entfernt und der Rückstand mit Aether ausgezogen. Nach dem Verdunsten des Aethers verblieben farblose Nadeln, die, aus Alkohol umgelöst, bei 145—146° schmolzen. Kristallform und Schmelzpunkt stimmen mit denen der tertiären Anhydrobase des Isodihydroprotopinchlorids, dem Anhydrodihydroprotopin, vollkommen überein.

Entmethylierung des Isodihydroprotopinchlorids.

Je 1,0 g der quartären Base wurden, wie bei der Entmethylierung des Isoprotopinchlorids bereits beschrieben, in einem Absaugeröhrchen im Metallbade erhitzt. Bei 13 mm Druck trat bei 230° C. unter Braunfärbung der Substanz geringes Aufpuffen ein und bei 250° allmähliches Sintern. Bei 260° begann eine lebhafte Reaktion, bei der das Thermometer rasch bis auf etwa 300° stieg. Das Reaktionsprodukt wurde schnell abgekühlt, um ein besseres Loslösen

33) Arch. d. Pharm. 1912, 630.

von den Gefäßwandungen zu ermöglichen. Die spröde Masse wurde fein verrieben — sie hatte in diesem Zustande eine gelblichbraune Farbe — und zunächst mit heissem Wasser wiederholt ausgezogen, um die geringen Mengen noch unveränderter quartärer Base zu entfernen. Der Rückstand wurde mit viel salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen, worin er nur sehr schwer löslich war. Nach dem Durchschütteln der salzsauren Lösung mit Aether übersättigte ich mit Ammoniak, wobei ein großer Teil der Verunreinigungen zwischen den beiden Flüssigkeitsschichten suspendiert blieb. Da die freie Base nur wenig in Aether löslich ist, mußte wiederholt mit neuen Mengen Aether extrahiert werden, um sie der ammoniakalischen Schicht quantitativ zu entziehen. Aus den vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Auszügen schied sich beim Einengen die Base in farblosen Kristallnadeln ab, die gesammelt und in wenig Chloroform gelöst wurden. Durch Zusatz von Alkohol zur Chloroformlösung wurde die Base wieder abgeschieden und so in feinen, verfilzten, sternförmig gruppierten, farblosen Nadeln vom Fl. P. 217—218° erhalten.

Löslichkeitsverhältnisse: Schwer löslich in Alkohol, Aether und verdünnter Salzsäure, etwas weniger schwer in verdünnter Schwefelsäure, leicht hingegen in Chloroform.

Zur Analyse wurde die Base noch zweimal aus Chloroform-Alkohol umgelöst und bildete dann rein weiße, verfilzte Nädelchen, die sich an der Luft bald schwach gelb färbten. Fl. P. 217—218°.

Die Mikroelementaranalysen ergaben folgende Werte:

1) 3,950 mg gaben 10,265 mg CO_2 = 70,89 % C,
1.92 mg H_2O = 5,43 % H,
2) 3,300 mg gaben 8,540 mg CO_2 = 70,60 % C,
1,57 mg H_2O = 5,32 % H.

Berechnet für $C_{19}H_{17}O_4N$ (M = 323):	Gefunden:
C = 70,56 %	C = 70,89 % und = 70,60 %.
H = 5,30 %	H = 5,43 % und = 5,32 %.

Bestimmung der Dioxymethylengruppen.

Hierzu benutzte ich das auf dem Gaebel'schen Prinzip beruhende und von Gadamer[34]) für quantitative Zwecke ausgearbeitete Verfahren:

18,9 mg Substanz lieferten 14,943 mg Phloroglucid, entsprechend 8,02 % Methylen.

Berechnet für 2 CH_2 = Gruppen:	Gefunden:
8,66 % Methylen	8,02 % Methylen

Demnach sind also die beiden im Protopin enthaltenen Dioxymethylengruppen bei der Gewinnung der vorliegengen Base unverändert geblieben.

Darstellung der optisch aktiven Komponenten der Base vom Fl. P. 217—218°.

Zur Spaltung der Base in die optisch aktiven Komponenten bediente ich mich des von Gadamer und seinen Schülern schon so oft mit Erfolg benutzten bromcampher-sulfosauren Ammons. Die außerordentliche Schwerlöslichkeit der Salze meiner Base bereitete allerdings gewisse Schwierigkeiten:

0,1 g der Base lösten sich in der Hitze in:

1) 5 ccm n/10 HCl + 10 ccm H_2O,
2) 5 ccm n/10 H_2SO_4 + 17 ccm H_2O,
3) 10 ccm n/10 CH_3COOH + 10 ccm H_2O selbst bei längerem Kochen nur in geringer Menge.

Das phosphorsaure Salz zeigte ziemlich die gleiche Löslichkeit wie das salzsaure Salz, nur schied es sich in der Kälte nicht so leicht wieder ab als dieses.

Ein Vorversuch der Spaltung des salzsauren Salzes verlief wie folgt:

0,5 g Base wurden in der Hitze unter Zusatz der entsprechenden Menge Salzsäure in der eben ausreichenden Menge Wasser gelöst und die heiße Lösung mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von 0,25 g bromcampher-sulfosaurem Ammon versetzt. Auf ein Mol der Base kam

34) Arch. d. Pharm. 258, (1920), 164.

also nur ½ Mol bromcamphersulfosaures Ammon zur Anwendung, damit nach Möglichkeit nur das Salz der Komponente erhalten wurde, welche das schwerer lösliche Salz liefert. Schon in der Hitze schied sich eine zum Teil harzige Masse ab, die aber bald kristallin erstarrte und fest an der Gefäßwandung haftete. Sie wurde mit wenig Alkohol herausgelöst und mit Wasser versetzt. Die durch Behandeln mit Ammoniak und Aether gewonnene freie Base erwies sich in Chloroform gelöst als optisch inaktiv. Nach zwei Stunden hatte sich in der Mutterlauge die Hauptmenge des bromcamphersulfosauren Salzes abgeschieden, dessen freie Base ebenfalls optisch inaktiv war. Die Mutterlauge dieser zweiten Fraktion versetzte ich noch mit einer Lösung von 0,25 g bromcamphersulfosaurem Ammon in wenigen Kubikzentimetern Wasser, ließ über Nacht an einem kühlen Orte stehen und erhielt so nach weiteren 18 Stunden eine dritte Abscheidung, die linksdrehendes Alkaloid enthielt, während in dem Filtrat die rechtsdrehende Modifikation festgestellt werden konnte.

Die Tatsache, daß die optisch aktiven Komponenten erst beim Stehen in der Kälte erhalten wurden, deutete darauf hin, daß der Umwandlungspunkt der Spaltung bei verhältnismäßig tiefer Temperatur liegt. Die Versuchsbedingungen mußten also so gewählt werden, daß in der Lösung des Salzes bei gewöhnlicher Temperatur keine Abscheidung stattfand. Die außerordentliche Schwerlöslichkeit des salzsauren Salzes war da ein großes Hindernis. Ich benutzte daher im Folgenden das phosphorsaure Salz, welches, wie oben bereits erwähnt, in der Kälte nicht so leicht abgeschieden wird.

Meine Vermutung, daß der Umwandlungspunkt der Spaltung unterhalb einer Temperatur von 8—10° C. liegt, wurde durch die folgenden Vorversuche bestätigt:

1) 0,1 g Base wurden unter Zusatz von 4 Tropfen 25%iger Phosphorsäure in 20 ccm Wasser in der Hitze gelöst. Beim Abkühlen versetzte ich allmählich mit einer Lösung von 0,1 g bromcamphersulfosaurem Ammon in 10 ccm Wasser. Die entstehende Trübung wurde durch Zugabe einiger Kubikzentimeter Alkohol wieder entfernt. Durch langsames Verdunsten der Lösung bei Zimmertempe-

ratur (15—20° C.) erhielt ich drei Fraktionen des bromcamphersulfosauren Salzes deren freie Basen, ebenso wie die aus der Mutterlauge erhaltene Base, optisch inaktiv waren.

2) 0,1 g Base wurden unter Zusatz von 3 Tropfen 25%iger Phosphorsäure in 55 ccm Wasser gelöst und wie bei 1) angegeben mit 0,1 g bromcamphersulfosaurem Ammon versetzt. Die filtrierte Lösung wurde zur Kristallisation in einer flachen Schale bei einer 10° C. nicht übersteigenden Temperatur stehen gelassen. Die hierbei erhaltenen Fraktionen waren bis auf die erste optisch aktiv. Das spezifische Drehungsvermögen der freien Base war folgendes:

I. Fraktion (nach 24 Stunden): inaktiv,
II. Fraktion (nach weiteren 48 Stunden): $[\alpha]_D = -170°$,
III. Fraktion (nach weiteren 48 Stunden): $[\alpha]_D = +150°$.

Die aus der Mutterlauge gewonnene Base war ebenfalls rechtsdrehend.

Die aus diesen beiden Versuchen sich ergebenden eigenartigen Verhältnisse lassen sich folgendermaßen erklären:

In der Lösung des bromcamphersulfosauren Salzes sind 1.) das Salz der linksdrehenden Komponente der Base, 2.) das Salz der rechtsdrehenden Form und 3.) die partiell razemische Verbindung enthalten, die sich untereinander im Gleichgewichtszustand befinden. Von den optisch aktiven Komponenten ist das Salz der linksdrehenden Base schwerer löslich und wird zuerst abgeschieden. Durch die Abscheidung des linksdrehenden Salzes wird das Gleichgewicht gestört und in dem Maße, wie die Abscheidung erfolgt, wird die partiell razemische Verbindung in die aktiven Komponenten gespalten. Diese Verhältnisse liegen wahrscheinlich dem zweiten Versuche zugrunde, bei dem unterhalb einer Temperatur von 10° Celsius gearbeitet wurde. Oberhalb dieser Temperatur erweist sich die partiell razemische Verbindung als schwerer löslich als die linksdrehende Form des Salzes, so daß wir dann genau die umgekehrten Verhältnisse wie im zweiten Versuche haben und, wie der erste Versuch zeigt, nur die partiell razemische Verbindung erhalten können.

Durch die Ergebnisse der Vorversuche waren also die erforderlichen Versuchsbedingungen gegeben und ich konnte nun zur systematischen Spaltung meiner Base schreiten. Das Arbeiten bei möglichst niedriger Temperatur und die damit im Zusammenhang stehende Anwendung verhältnismäßig großer Mengen Lösungsmittel gestaltete die exakte Trennung recht langwierig:

1,5 g Base wurden unter Zugabe von 50 Tropfen 25%iger Phosphorsäure in 500 ccm Wasser in der Siedehitze gelöst. Infolge Hydrolyse blieb ein geringer Teil der Base ungelöst. Die filtrierte Lösung wurde auf 10° C. abgekühlt und mit einer Probe einer wässerigen Lösung von bromcamphersulfosaurem Ammon versetzt. Es trat sofortige Fällung ein, die auf Zusatz von Wasser wieder in Lösung ging. In der Folge wurde so oft mit je 50 ccm Wasser verdünnt, als durch erneuten Zusatz von bromcamphersulfosaurem Ammon, von welchem insgesamt 1,6 g zugesetzt wurden, noch eine Fällung eintrat. Um eine bei 10° C. höchstens schwach getrübte Lösung zu erhalten, waren 950 ccm Wasser nötig. Die filtrierte, klare Lösung wurde in eine flache Schale gegossen und an einem kühlen, zugigen Orte der allmählichen Verdunstung überlassen. Die einzelnen Kristallisationen des bromcamphersulfosauren Salzes suspendierte ich jeweils in Wasser, versetzte mit Ammoniak und schüttelte mit einem Chloroform-Aethergemisch die Base aus. Das spezifische Drehungsvermögen der freien Base dieser Fraktionen in Chloroformlösung sei in folgendem Schema mitgeteilt:

I.	II.	III.	IV.	V.
0°	— 141°	— 138,6°	+ 130,6°	+ 118,8°.

Hiernach erhielt ich also zuerst die linksdrehende und dann die rechtsdrehende Form des Alkaloids. Bei einem weiteren Spaltungsversuch, der in ganz analoger Weise durchgeführt wurde, war der Reaktionsverlauf insofern etwas abweichend, als zwischen den sich abscheidenden rechtsdrehenden Fraktionen eine inaktive auftrat, wie aus folgender Tabelle der einzelnen spezifischen Drehungsvermögen hervorgeht:

I.	II.	III.	IV.	V.
— 214°	— 143°	+ 200°	0°	+ 228°.

Die gesamten linksdrehenden Alkaloidmengen wurden vereinigt und, wie zuvor, der erneuten Spaltung mit bromcamphersulfosaurem Ammon unterworfen. Das spezifische Drehungsvermögen der aus den einzelnen Kristallisationen erhaltenen freien Basen war folgendes:

I.	II.	III.	IV.
— 177°	— 212,9°	+ 193,9°	+ 123,8°.

Die zweite Fraktion stellte die Hauptmenge des Salzes dar und wurde aus der Lösung durch Ausfrieren infolge starken Frostes erhalten. Um bei Feststellung des spezifischen Drehungsvermögens der Base der stets eintretenden teilweisen Zersetzung durch das zur Lösung erforderliche Chloroform zu entgehen, versute ich durch Umlösen des bromcamphersulfosauren Salzes eine Anreicherung der Linksform der Base herbeizuführen. Nach Beobachtungen, die Legerlotz[35]) bei der Spaltung des r-Mesocorydalins gemacht hatte, mußte dieses Verfahren zum Ziele führen. Ich löste das Salz wiederholt aus heißem Wasser um und beobachtete den Reaktionsverlauf durch jedesmalige Feststellung des Drehungsvermögens der in den Mutterlaugen der einzelnen Kristallisationen verbleibenden Alkaloidmengen. Die aus der Mutterlauge der ersten Kristallisation erhaltene Base zeigte ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = + 38{,}2^0$, während die nächstfolgenden Mutterlaugen linksdrehendes Alkaloid lieferten. Die Werte für das spezifische Drehungsvermögen der jeweils erhaltenen linksdrehenden Base stiegen schnell an, derart, daß die aus den Mutterlaugen der vierten und fünften Kristallisation erhaltenen Alkaloidmengen bereits übereinstimmende Resultate lieferten. Ich schloß daraus, daß das Salz nunmehr optisch rein war.

Physikalisches Verhalten des bromcampher-sulfosauren Salzes der l = Base.

Aus Wasser kristallisiert das Salz in schwach zitronengelb gefärbten Nadeln, die sich beim Liegen an der Luft allmählich dunkler färben. In Methyl- und Aethylalkohol

35) Arch. d. Pharm. 256 (1918), 171

ist es schwer löslich. Beim Erhitzen auf 240° färbt sich das Salz dunkler, bei 248° beginnt es zu sintern, um bei 259° bis 260° zu schmelzen.

Darstellung der l = Base.

Das Salz wurde in Wasser suspendiert, mit pyridinfreiem Ammoniak zerlegt und die Base mit einem Chloroform-Aethergemisch ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb eine Kristallmasse, die beim einmaligen Umlösen aus Chloroform-Alkohol rein weiße, gut augebildete, rosettenförmig angeordnete Kristallplatten vom Fl.P. 201—202° lieferte. Es wurden insgesamt 0,12 g der reinen l-Base gewonnen. Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurden 0,1198 g der Base auf 20 ccm Chloroform gelöst und im 2dcm-Rohr der Drehungswinkel der Lösung bestimmt: $\alpha = -5{,}757^0$ im Mittel von 10 Ablesungen. Daraus berechnet sich:

$$[\alpha]_D^{15} = -313{,}6^0.$$

Zur Gewinnung der rechtsdrehenden Komponente der Base wurden die gesamten von den einzelnen Spaltungen, herrührenden rechtsdrehenden Fraktionen vereinigt und, wie bei der Gewinnung der Linksform beschrieben, der weiteren Spaltung unterworfen. Das spezifische Drehungsvermögen der freien Basen der einzelnen Fraktionen unterschied sich jedoch kaum von dem Wert des Drehungsvermögens des angewandten Basengemisches ($[\alpha]_D$ = ca. + 145°). Die höchste Abweichung von diesem Werte betrug ungefähr 14°. Wenn man bedenkt, daß die Lösung des bromcamphersulfosauren Salzes etwa zu drei Viertel das leichter lösliche rechtsdrehende und zu etwa einem Viertel das schwerer lösliche linksdrehende Salz enthält, so ist es verständlich, daß die Trennung eines solchen Gemisches besondere Schwierigkeiten bereiten muß. Durch fraktionierte Kristallisation in der Kälte konnte kaum eine Anreicherung der Rechtsform erzielt werden. Ich versuchte daher eine weitere Trennung durch einen Versuch in der Hitze durchzuführen.

Wie aus den Vorversuchen hervorgeht, sind die aktiven Komponenten bei gewöhnlicher Temperatur leichter

löslich als die Razemverbindung. Es bestand daher die Möglichkeit, daß beim Eindampfen einer Lösung des bromcamphersulfosauren Salzes von mittlerem Drehungsvermögen sich zuerst die Razemverbindung abscheiden würde, was eine Anreicherung der Rechtsform in der Mutterlauge zur Folge hätte.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Die vereinigten rechtsdrehenden Alkaloidmengen (0,75 g) hatten ein spezifisches Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = +144{,}6^0$. Wie bei den bisherigen Versuchen wurde die Base als phosphorsaures Salz in Lösung gebracht und mit bromcamphersulfosaurem Ammon versetzt. Aus der klaren Lösung hatte sich nach einigen Stunden eine geringe Menge eines Niederschlages abgeschieden, die abfiltriert wurde. Das Filtrat dampfte ich auf dem Wasserbade allmählich ein. Schon beim anfänglichem Erwärmen trübte sich die Flüssigkeit und schied nach kurzer Zeit feine Kristalle ab, die sich zu Boden setzten. Sie wurden abfiltriert und aus dem Salz 0,05 g noch stark durch Zersetzungen verunreinigte freie Base vom spezifischen Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +274{,}2^0$ gewonnen. Durch weiteres Eindampfen der Mutterlauge wurden noch zwei weitere Fraktionen des Salzes erhalten, deren freie Basen ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = +141{,}4^0$ und $[\alpha]_D = +114{,}4^0$ aufwiesen. Die Verhältnisse gestalteten sich also merkwürdigerweise umgekehrt, als vorauszusehen war.

Durch Umlösen des isolierten bromcamphersulfosauren Salzes aus Wasser trat keine Veränderung des Drehungsvermögens ein, so daß auch hierdurch das Ziel nicht erreicht werden konnte.

Oxydation der Base mit Mercuriacetat.

0,536 g Base wurden fein verrieben, in 30 ccm Wasser, dem 10 Tropfen Eisessig (= ca. 5 Mol) zugesetzt waren, suspendiert und mit 15 ccm einer wässerigen Lösung von Mercuriacetat (Konzentration 215,15 : 1000) versetzt. Die angewandte Menge Mercuriacetat entspricht etwa 6 Mol.

Schon bei Zimmertemperatur wurde die Oxydation eingeleitet, was an der Gelbfärbung der Flüssigkeit zu erken-

nen war. Bei vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbade trat bald die für die quartären Basen charakteristische goldgelbe Farbe auf. In dem Maße, wie die Oxydation weiter fortschritt und sich ein lösliches quartäres Oxydationsprodukt bildete, ging die in der Flüssigkeit suspendierte Base als essigsaures Salz in Lösung, so daß sich die Reaktion quantitativ gestalten mußte. Gleichzeitig schied sich in glänzenden Schuppen angeordnetes Mercuroacetat ab. Nach zweistündigem Erwärmen war die Reaktion beendet. Ich ließ erkalten und filtrierte das Mercuroacetat — es hatten sich insgesamt 1,599 g abgeschieden — ab. Zur Entfernung des überschüssigen Mercuriacetates schüttelte ich das Filtrat in einer gut schließenden Flasche mit etwas Quecksilber kräftig durch, filtrierte ab und erwärmte das Filtrat zur Beseitigung etwa gelösten Mercuroacetates und organisch gebundenen Quecksilbers mit einigen Tropfen Ameisensäure. Nach etwa 20 Minuten hatte sich infolge Reduktion eine geringe Menge Quecksilber abgeschieden und als feiner Niederschlag am Boden abgesetzt, von dem die Lösung klar abgegossen werden konnte.

Eine Probe der Flüssigkeit wurde mit Zink und Schwefelsäure unter Erwärmen auf dem Wasserbade reduziert. Nach etwa einer Stunde war die Lösung fast farblos geworden und konnte die Reaktion als beendet angesehen werden. Das Reduktionsprodukt hatte sich als schwerlösliches Zinkdoppelsalz abgeschieden. Dieses wurde durch Schlämmen vom überschüssigen Zink getrennt, mit 10 prozentiger Natronlauge zerlegt und die freie Base mit Aether ausgeschüttelt. Aus Chloroform-Alkohol schied sich die Base nach dem Animpfen mit einem winzigen Kriställchen meines synthetischen Produktes in einem dichten Wald von Nadeln ab. Der Schmelzpunkt von 217—218° sowie die Kristallform stimmen mit dem Ausgangsmaterial vollkommen überein. Auch der Mischschmelzpunkt mit der synthetischen Base zeigte keine Depression.

Auf Zusatz von Salzsäure bezw. Schwefelsäure zur essigsauren Lösung des Oxydationsproduktes schieden sich die entsprechenden sehr schwer löslichen Salze ab, die wegen der geringen Materialmengen nicht rein dargestellt werden konnten.

Zur Herstellung des Platinsalzes wurde eine Probe der essigsauren Lösung mit verdünnter Salzsäure versetzt, das abgeschiedene Chlorid abfiltriert, in heißem Wasser gelöst und die filtrierte Lösung tropfenweise mit einer Lösung von Platinchloridchlowasserstoffsäure versetzt. Das erhaltene Platinsalz wurde im Vakum über Phosphorpentoxyd im Wasserbadtrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz erhitzt. 56,3 mg des Platinsalzes erlitten hierbei einen Gewichtsverlust von 1,4 mg = 2,48 % Wasser. Berechnet wurden für 1½ Mol Kristallwasser 2,43 %.

Der Wert für die Platinbetimmung wurde zu niedrig gefunden, was auf Verunreinigungen zurückzuführen ist. Das Platinsalz ist in den üblichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich und zeigt ein recht schlechtes Kristallisationsvermögen. Eine weitere Reinigung der mir zur Verfügung stehenden geringen Menge war leider nicht möglich.

Einwirkung von konzentriertem Alkali auf das Oxydationsprodukt.

(Cannizzaro'sche Reaktion.)

0,25 g des salzsauren Salzes des Oxydationsproduktes wurden mit 1,8 ccm 15%iger Natronlauge versetzt und auf einem siedenden Wasserbade 7 Stunden erhitzt. Anfangs erwärmte ich nur gelinde, rührte öfter um und zerdrückte sich zusammenballende Massen, damit sich nicht ein Teil des Salzes mechanisch der Einwirkung der Natronlauge entziehen konnte. Nach beendeter Reaktion wurde das Produkt mit verdünnter Salzsäure digeriert und der unlösliche Rückstand wiederholt mit salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht.

a) Filtrat.

Aus den vereinigten Filtraten schied sich beim Erkalten ein Niederschlag ab, der sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwies. Beim Versetzen der überstehenden klaren Lösung mit Ammoniak trat nur eine schwache Trübung ein.

b) Rückstand.

Der in Salzsäure unlösliche Rückstand wurde in Eis-

essig gelöst und die durch Zersetzungsprodukte dunkelbraunrot gefärbte Lösung mit etwas Zinkstaub erwärmt. Aus dem Filtrat der heißen, fast farblosen Flüssigkeit schieden sich beim Erkalten schön ausgebildete, zitronengelb gefärbte Nadeln vom Fl.P. 288 — 289° ab.

Entsprechend dem Oxyberberin kristallisiert auch dieser Körper mit einem Mol Essigsäure und hat dann die Zusammensetzung $C_{19}H_{13}O_5N \cdot C_2H_4O_2$.

Zur mikroanalytischen Essigsäurebestimmung erhitzte ich 15,664 mg des Acetates eine Stunde lang im Vakuum auf ca. 90° C., wobei ein Gewichtsverlust von 2,290 mg festgestellt wurde. Hieraus ergibt sich ein Gehalt an Essigsäure von 14,62 %. Berechnet wurden für $C_{19}H_{13}O_5N \cdot C_2H_4O_2$ 15,19 %. Der etwas zu niedrig gefundene Wert ist wahrscheinlich auf eine geringe Verwitterung der Kristalle durch den Feuchtigkeitsgehalt der Luft zurückzuführen.

Zur Herstellung der reinen Oxyverbindung wurde das Acetat fein verrieben und bei 100° bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Physikalische Eigenschaften des Oxykörpers.

Er ist leicht löslich in heißem Eisessig, schwer hingegen in siedendem Alkohol, aus welchem er in kleinen, gelb gefärbten Nädelchen kristallisiert. Beim Erhitzen auf 270° färbt er sich dunkler, beginnt bei 285° zu sintern und schmilzt bei 288—289°.

Von Eisessig, Chloroform, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und ähnlichen organischen Lösungsmitteln wird er mit blauvioletter Fluoreszenz gelöst.

50%ige Schwefelsäure mit einem Tropfen Salpetersäure vermischt, ruft eine intensive Violettfärbung hervor, die beim Verdünnen mit Wasser in eine Permanganatfarbe übergeht.

Die Mikroelementaranalysen ergaben folgende Werte:

1) 3,261 mg gaben 8,150 mg CO_2 = 68,16 % C,
1,190 mg H_2O = 4,08 % H,

2) 3,413 mg gaben 8,510 mg CO_2 = 68,02 % C,
1,290 mg H_2O = 4,23 % H.

Berechnet für $C_{19}H_{13}O_5N$ (M = 335):	Gefunden:
C = 68,06 %	C = 68,16 % und = 68,02 %.
H = 3,89 %	H = 4,08 % und = 4,23 %.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh.Reg.Rat Prof. Dr. J. Gadamer, unter dessen Leitung vorliegende Arbeit entstand, für die vielen Anregungen, die mir jederzeit gern gewährte Unterstützung und insbesondere für die Ueberlassung des so überaus wertvollen Protopins auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Desgleichen möchte ich nicht versäumen, auch Herrn Privatdozent Dr. F. v. Bruchhausen für das rege Interesse, welches er dieser Arbeit stets entgegengebracht hat, herzlichsten Dank zu sagen.

Marburg, im März 1926.

Lebenslauf.

Am 22. 7. 1899 wurde ich, Helmut, Robert, Fritz Diester als Sohn des Apothekenbesitzers Martin Diester und seiner Gattin Elisabeth geb. Kowes zu Krefeld geboren. Bin evang. Glaubens und preußischer Staatsangehöriger. Nachdem meine Eltern im Jahre 1900 ihren Wohnsitz nach Barmen-Langerfeld verlegt hatten, bezog ich nach dreijähriger Vorschulbildung in Barmen mit noch nicht vollendetem 10. Lebensjahr das Realgymnasium zu Schwelm in Westfalen. Als Unterprimaner verließ ich krankheitshalber die Anstalt und trat am 1. Juni 1916 als Praktikant in der Apotheke meines Vaters zu Barmen-Langerfeld ein. Vom Frühjahr 1917 bis Januar 1919 nahm ich am Feldzuge teil; ich bin Leutnant a. D. und Inhaber des E.K. II. Am 25. 3. 1918 legte ich als Soldat am Realgymnasium zu Schwelm in Westfalen die Kriegsreifeprüfung ab. Aus dem Felde heimgekehrt, widmete ich mich wieder meinem Berufe, bestand im September 1919 in Arnsberg die pharmazeutische Vorprüfung und bezog im Sommer 1920 die Universität Bonn. Nach viersemestrigem Studium legte ich vor der dortigen Prüfungskommission die pharmazeutische Staatsprüfung mit dem Prädikat „Gut" ab. Anschließend wandte ich mich dem Chemiestudium zu, bestand am 30. 11. 22 dort die erste chemische Verbandsprüfung, siedelte im Sommer 1923 nach Marburg über, bestand hier im Februar 1924 die zweite chemische Verbandsprüfung und bin seit dem Sommersemester 1924 im hiesigen pharmazeutisch-chemischen Institut mit wissenschaftlichen Arbeiten beschäftigt. Während der Ferien arbeitete ich als Assistent in der Apotheke meines Vaters und erhielt am 1. Mai 1925 die Approbation als Apotheker.

Meine akademischen Lehrer waren:

Bonn: Anschütz, Benrath, Dilthey, Fitting, Frerichs, Harder, Konen, Mannheim †, Noack, Pfeiffer.

Marburg: v. Auwers, v. Bruchhausen, Claussen, Dieterle, Gadamer, Krollpfeiffer, Nordhausen, Reißert, Schaefer, Strecker, Thiel, Ziegler.

Ihnen allen bin ich zu großem Dank verpflichtet.